



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Estrategias dopaminérgicas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: pasado, presente y futuro.

Dopaminergic strategies in the treatment of Parkinson's disease: past, present and future

Autor/a: Marina Lanero Santos

Director/es: Álvaro Marcelino Díaz Martínez
Emilio Garro Martínez

Santander, Mayo 20 21

ÍNDICE

RESUMEN	2
OBJETIVOS.....	3
METODOLOGÍA.....	3
INTRODUCCIÓN	4
1. ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE PARKINSON?	4
1.1. SÍNTOMAS CARDINALES	4
2. PATOFISIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DEL PARKINSON	5
2.1. FISIOLÓGIA DE LA DOPAMINA	5
2.2. FISIOPATOLOGÍA DEL CIRCUITO MOTOR	8
RESULTADOS	10
3. DIANAS FARMACOLÓGICAS	10
3.1. AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS	10
3.2. INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASAS (IMAOs)	14
3.3. INHIBIDORES DE LA CATECOL O-METILTRANSFERASAS (ICOMTs)	15
4. DESCUBRIMIENTO DE LA LEVODOPA COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DEL PARKINSON..	15
5. EFECTOS DE LA TERAPIA A LARGO PLAZO CON LEVODOPA	16
5.1. FLUCTUACIONES MOTORAS.....	17
5.2. FLUCTUACIONES NO MOTORAS.....	21
6. OTROS FÁRMACOS EMPLEADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA EP.....	22
6.1. MELATONINA	22
7. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA	22
7.1. ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DEL PARKINSON AVANZADA?	22
7.2. INDICACIONES TERAPÉUTICAS CONVENCIONALES EN EP AVANZADA.....	23
7.3. BOMBAS FARMACOLÓGICAS (APOMORFINA, DUODOPA)	24
7.4. TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA	28
8. NUEVOS DESAFÍOS EN INVESTIGACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	31
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36
AGRADECIMIENTOS.....	45

RESUMEN

En los últimos años, ha existido un creciente interés en la lucha contra las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson. Esto es debido al incremento de la prevalencia con la que encontramos esta enfermedad en la población. Los tratamientos actuales, enfocados en lograr una mejoría sintomática de los signos motores, pretenden conseguir una mejora en la calidad de vida de los pacientes. Pero parece que, para cumplir este objetivo, tenemos que tener también en cuenta los síntomas no motores que incluyen discapacidad autónoma, psiquiátrica y cognitiva. Sin embargo, estos tratamientos no están exentos de diferentes efectos adversos que tienen su aparición tanto al inicio de su utilización como en la terapia a largo plazo.

El presente trabajo efectúa una revisión bibliográfica acerca de los tratamientos utilizados para la enfermedad de Parkinson a lo largo de la historia de la enfermedad, tanto en estados iniciales como en fases avanzadas, valorando su eficacia y su seguridad. Además, incluye una búsqueda de los últimos avances en investigación básica que permiten progresar en el conocimiento de la fisiopatología que subyace al Parkinson, así como en los efectos adversos producidos por fármacos antiparkinsonianos. Esto permitirá en un futuro no muy lejano, poder diseñar nuevas dianas farmacológicas y tratar de una forma más global al paciente con el objetivo, como se comentó anteriormente, de que el paciente pueda vivir el máximo tiempo con una buena calidad de vida.

Palabras clave: Parkinson, dopamina, Levodopa, agonista dopaminérgico, discinesias.

ABSTRACT

In recent years, there has been a growing interest in the fight against neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease. This is due to the increasing prevalence of this disease in the population. Current treatments, focused on achieving symptomatic improvement of motor signs, aim to improve the quality of life of patients. But it seems that, in order to meet this objective, we must also take into account non-motor symptoms including autonomic, psychiatric and cognitive disability. However, these treatments are not exempt from different adverse events that occur both at the beginning of their use and in long-term therapy.

This work carries out a bibliographic review of the treatments used for Parkinson's disease throughout the history of the disease, both in early and advanced stages, assessing their efficacy and safety. In addition, it includes a search for the latest advances in basic research that allow progress in the knowledge of the pathophysiology underlying Parkinson's disease, as well as in the adverse events produced by antiparkinsonian drugs. This will allow in near future to design new pharmacological targets and to treat the patient in a more global way with the aim, as mentioned above, of enabling the patient to live as long as possible with a good quality of life.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica acerca de los diferentes tratamientos implementados en el pasado y presente en la enfermedad de Parkinson, además de dilucidar algunas de las terapias futuras que se están desarrollando.

Para ello, se realizará una introducción acerca de los síntomas clínico y fisiopatología que caracteriza a la enfermedad de Parkinson y, a continuación, se realizará una exposición de los diferentes fármacos disponibles hoy día para su tratamiento.

METODOLOGÍA

Para el desarrollo del presente trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica actualizada de los distintos fármacos disponibles para el tratamiento del Parkinson, para los cuales se ha empleado principalmente la base de datos Pubmed.

Para efectuar esta búsqueda bibliográfica se han empleado las palabras clave: Parkinson, agonistas dopaminérgicos, levodopa, discinesias, terapias avanzadas.

INTRODUCCIÓN

1. ¿Qué es la enfermedad de Parkinson?

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso neurodegenerativo complejo de aparición en la edad adulta y que constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente por detrás de la demencia tipo Alzheimer¹. Se definió por primera vez en 1817 por James Parkinson sobre bases clinicopatológicas utilizados para su diagnóstico: 1) acinesia (dificultad en iniciar movimiento) /bradicinesia (lentitud anormal en movimientos voluntarios 2) temblor en reposo y 3) rigidez muscular².

Hacia el siglo XX se comienza a dilucidar parte de su mecanismo patogénico, a partir de la descripción de los cuerpos de Lewy (compuestos principalmente por α -sinucleína anormal) por parte del patólogo Friederich Lewy, pero tan solo 6 años después Konstantin Tretiakoff describe la degeneración de la Substantia Nigra pars compacta³ (SNpc). No es hasta décadas más tarde cuando Arvid Carlsson demuestra que el trastorno neuroquímico que subyace a la enfermedad es un déficit de dopamina, lo cual servirá de base para los posteriores ensayos con levodopa que convertirán al precursor oral de la dopamina en el eje del tratamiento hasta nuestros días⁴.

La prevalencia de esta enfermedad se estima en torno al 0,3% de la población general, siendo esta dos veces menor en mujeres por un posible efecto protector de los estrógenos⁵. La gran parte de los casos de enfermedad de Parkinson son esporádicos. El riesgo de enfermedad está determinado por la interacción entre factores del individuo (edad y la presencia de ciertos polimorfismos genéticos) y factores del ambiente (exposición a pesticidas o traumatismos craneoencefálicos). Por otra parte, son conocidas algunas formas de EP causadas por una mutación genética específica, típicamente de inicio joven (<40 años) y se asocian a una herencia autosómica recesiva. La mutación más común se encuentra en el gen de la *parkina*².

1.1. Síntomas cardinales

1.1.1. Clínica motora

Los signos típicos son la bradicinesia, que se presenta tanto en movimientos espontáneos como voluntarios, se expresa en el paciente como fatigabilidad para la realización de movimientos repetitivos¹. A pesar de que la bradicinesia pueda ser documentada también en la voz, facies, dominios axiales y en la marcha, es necesario demostrar la bradi/hipocinesia en los brazos y piernas para hablar de un diagnóstico de parkinsonismo. También pueden presentar estos pacientes lo que conocemos como acinesia que consiste en una inmovilidad total que aparece de improviso y puede durar desde algunos minutos a una hora⁶.

Otro signo característico es la rigidez que es definida como la resistencia de un tubo de plomo, se explora por medio de “movimientos pasivos lentos de las articulaciones mayores cuando el paciente se encuentra en una posición relajada y el examinador manipula sus extremidades⁶.

Por último, el temblor de reposo, presente en aproximadamente 65% casos, de una frecuencia de entre 4 y 6 hercios en una extremidad en reposo absoluto y que se suprime con el inicio del movimiento¹.

Estas manifestaciones parecen corresponderse con la pérdida de innervación dopaminérgica en el estriado⁶.

1.1.2. Clínica no motora

Ha ganado relevancia en los últimos años debido al aumento de su prevalencia a medida que avanza la enfermedad generando un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Algunos de ellos como depresión, hiposmia, estreñimiento y trastornos de conducta de sueño REM pueden preceder en varios años a las manifestaciones motoras, abriendo una ventana temporal de diagnóstico para terapias modificadoras de progresión de la enfermedad. La aparición de estos síntomas está relacionado con la distribución de los cuerpos de Lewy en distintas localizaciones del sistema nervioso central¹.

Sin embargo, existen síntomas que habitualmente aparecen en estadios tardíos de la enfermedad como es la psicosis. La prevalencia oscila rangos 8 al 30% dependiendo de los criterios utilizados⁷. La etiopatogenia es multifactorial estando implicados sistemas colinérgicos y serotoninérgicos, así como disfunción de la vía visual y estructuras pontogeniculooccipitales que son las encargadas de la regulación del sueño REM. Existen ciertos factores de riesgos asociados al desarrollo de psicosis entre ellos el tratamiento antiparkinsoniano (especialmente los antagonistas dopaminérgicos), el tiempo de evolución, la edad, la severidad de la enfermedad, los trastornos del sueño, el deterioro cognitivo, la demencia o la depresión entre otros⁷.

Finalmente cabe mencionar la demencia debido a su alta prevalencia en los pacientes tras 20 años de enfermedad, en torno al 83%. Hipotetizándose una disfunción cortical posterior con afectación predominante de la función visuoespacial y fluencia verbal semántica⁷.

2. Patofisiología de la enfermedad del Parkinson

2.1. Fisiología de la dopamina

La mayor parte de la síntesis de dopamina se produce directamente a partir de la tirosina. La tirosina hidroxilasa (enzima limitante) convierte la tirosina en levodopa, precursor de la dopamina. Después de la síntesis en neuronas dopaminérgicas, la dopamina se almacena en las vesículas sinápticas a través del transportador de monoamina vesicular 2 (VMAT2)⁸. Los niveles de secreción de dopamina están modulados por dos mecanismos, la transmisión fásica y tónica. La transmisión fásica de la dopamina se desencadena por los potenciales de acción que alcanzan la sinapsis de la neurona dopaminérgica, lo que resulta en una liberación de dopamina rápida y transitoria en la hendidura sináptica. La transmisión tónica se produce por disparo lento e irregular en la neurona sin potenciales de acción presináptica, siendo regulada por la actividad de otras neuronas y la recaptación o degradación de neurotransmisores⁹. Después de que la dopamina se libere en el espacio extracelular puede ser recaptada al interior de la neurona presináptica para ser reciclada y almacenada, proceso mediado

En cuanto a su papel fisiológico la dopamina no puede clasificarse como un neurotransmisor excitador o inhibidor, ya que puede unirse a receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) y modular la adenilato ciclasa de distinto modo según el receptor dopaminérgico implicado. Así podemos diferenciar dos grupos principales de receptores dopaminérgicos: receptores de tipo D₁ que incluye los receptores D₁ y D₅ y receptores de tipo D₂ que comprende los receptores D₂, D₃ y D₄. Importante llamar la atención de que los receptores D₁ y D₅ se encuentran en células postsinápticas, mientras que D₂ y D₃ pueden localizarse tanto a nivel presináptico como postsináptico. Los receptores de tipo D₂ tienen de 10 a 100 veces mayor afinidad por la dopamina que los receptores del grupo D₁. Se cree que estas diferencias en la afinidad de dopamina significan que los receptores D₁ se activan preferentemente mediante altas concentraciones de liberación fásica de dopamina mientras que los receptores de tipo D₂ serían responsables de detectar niveles tónicos bajos de dopamina¹¹.

[illegible]

6

El sistema dopaminérgico juega un papel importante en la neuromodulación, como el movimiento y el control motor, función de memoria espacial, motivación, excitación, refuerzo, recompensa, regulación del sueño, atención, afecto, función cognitiva, alimentación, olfato, regulación hormonal, e influye en el sistema inmunológico, cardiovascular, gastrointestinal y sistema renal⁸.

Las vías dopaminérgicas del sistema nervioso central (SNC) son fundamentalmente cuatro tal y como muestra la *figura 2*. Las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo del área tegmental ventral (VTA) se proyectan a la corteza prefrontal a través de la vía mesocortical y al núcleo accumbens a través de la vía mesolímbica. Estas vías forman el sistema mesocorticolímbico que juega un papel clave en la recompensa y motivación⁸. Las neuronas de dopamina presentes en la substantia nigra se proyectan al estriado formando la vía nigroestriatal, que tiene un papel en el control de la función motora y las capacidades de aprendizaje¹². Y por último encontramos la vía dopaminérgica tuberoinfundibular esta constituida por proyecciones desde el núcleo arqueado y el núcleo periventricular del hipotálamo hacia la glándula pituitaria y regula la secreción de prolactina de la glándula pituitaria anterior¹³.

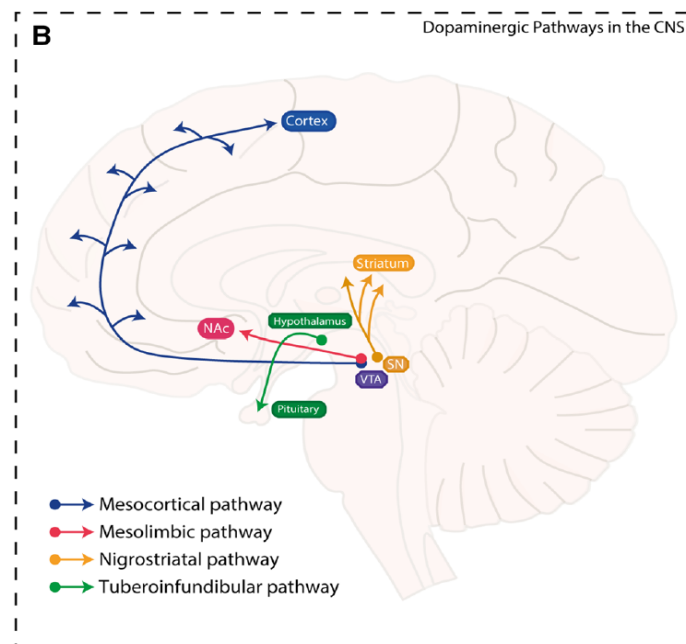


Figura 2: Distribución de las cuatro vías dopaminérgicas principales en el sistema nervioso central. El VTA es la fuente del sistema mesocorticolímbico que se proyectan a la corteza a través de la vía mesocortical (azul) y al núcleo accumbens a través de la vía mesolímbica (rojo). Neuronas de dopamina en la substantia nigra proyectan al estriado y forman la vía nigroestriatal (amarillo)¹³.

Las características fisiopatológicas más importantes de la enfermedad del Parkinson incluyen la pérdida neuronal en la vía nigroestriatal y la acumulación de la proteína intracelular α -sinucleína entre otras¹⁴.

2.2. Fisiopatología del circuito motor

En las primeras etapas de la enfermedad la pérdida de neuronas dopaminérgicas es restringida a la substantia nigra ventrolateral que se generalizará a medida que avanza la enfermedad. La pérdida de estas neuronas dopaminérgicas suele preceder al inicio de la enfermedad clínicamente manifiesta. Ello provoca una desregulación a nivel del circuito tálamo-cortico-ganglios basales que tiene gran importancia en el control de las acciones y el comportamiento dirigido a objetivos. El modelo clásico pretende dar una visión de cómo la dopamina contribuye a la acción motora y por tanto como la pérdida de neuronas dopaminérgicas produce cambios a nivel del circuito traducidos en los síntomas motores de la enfermedad del Parkinson¹⁵.

A nivel del estriado existen neuronas gabaérgicas conocidas como neuronas espinosas medianas (MSNs, medium spiny neurons). Estas neuronas las podemos dividir en dos subpoblaciones de acuerdo a la expresión de receptores dopaminérgicos y sus áreas de proyección. En primer lugar, las MSNs de la **vía directa** (Figura 3, en verde) proyectan directamente al globo pálido interno (GPi)/Substantia nigra pars reticulata (SNr) y expresan receptores de dopamina D₁. Su activación desinhibe al tálamo núcleo excitatorio promoviendo así el movimiento¹⁶. Por el contrario, la **vía indirecta** (Figura 3, en rojo) proyecta sobre globo pálido externo (GPe) y éste al núcleo subtalámico (STN) siendo rica en receptores de dopamina D₂. En este caso el resultado final es una estimulación de manera indirecta a través del STN que finalmente incrementa la inhibición del GPi sobre el tálamo y por tanto una supresión del movimiento¹⁷. Por tanto, la dopamina dependiendo que receptores activa tiene efectos motores opuestos. El efecto neto en condiciones normales es promover el movimiento suprimiendo la salida de impulsos a nivel de GPi. Sin embargo, en pacientes con enfermedad de Parkinson la pérdida de neuronas dopaminérgicas causará una desregulación entre las dos vías a nivel del estriado. Se produce un incremento funcional de la vía indirecta suprimiendo la actividad del GPe sobre el STN. Este aumento de la actividad del STN produce un incremento de la actividad de GPi incrementando la inhibición talámica y por tanto cortical que genera los síntomas motores típicos del Parkinson. Simultáneamente, se cree que la disminución de vía directa produce un decremento de la inhibición sobre la GPi y por tanto se promueve la inhibición sobre el tálamo y corteza¹⁸.

Existe un modelo alternativo al anteriormente descrito que es el llamado modelo "center-surround". Ambos modelos hacen predicciones similares acerca de la actividad de los ganglios basales en el Parkinson. Sin embargo, el planteamiento es diferente, en el modelo clásico se hace hincapié en la respuesta opuesta a la dopamina en la vía directa e indirecta. En cambio, en el modelo "center-surround" se propone una función complementaria de estas dos vías. Este modelo propone una vía hiperdirecta con una activación de STN por proyección corticales que produce un incremento de la actividad de GPi y por tanto una inhibición talámica y cortical¹⁸.

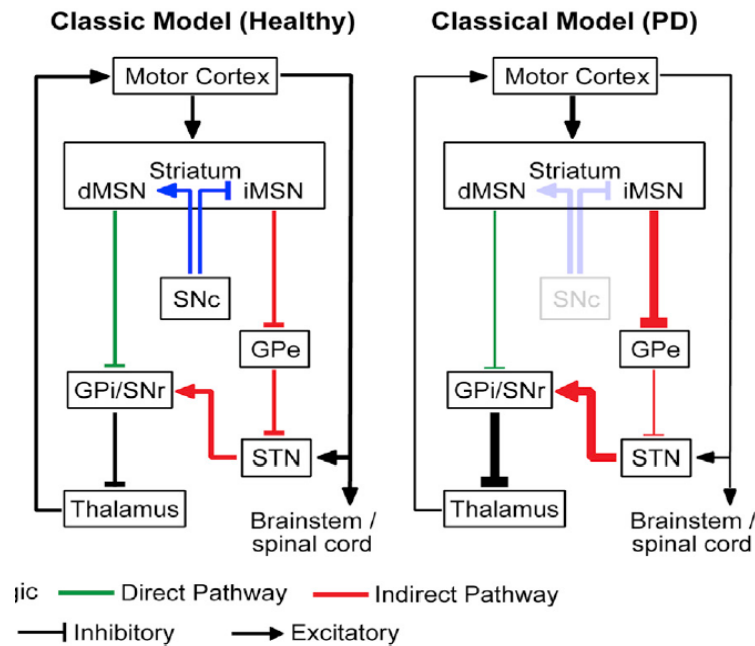


Figura 3: Modelo clásico de los ganglios basales y su estado en condiciones normales y en la enfermedad de Parkinson. Muestra de manera simplificada la acción de la dopamina en la actividad de la vía directa e indirecta y su conexión con la corteza motora. En condiciones fisiológicas la dopamina de la SNc liberada sobre el estriado activa la vía directa (verde) e inhibe la vía indirecta (rojo). En el esquema de la derecha, apreciamos las alteraciones propuestas en la circuitería de los ganglios basales presentes en un cerebro afectado por la patología¹⁶

Es imperativo conocer cuales son los mecanismos que intervienen en el desarrollo y progresión de la EP. Los mecanismos que podrían contribuir a la patogénesis de la enfermedad son: producción de especies reactivas de oxígeno debido al estrés celular, disfunción mitocondrial, plegamiento anormal de proteínas, inclusiones anormales de proteínas citoplasmáticas, neuroinflamación, muerte celular y pérdida de factores tróficos. Varias vías moleculares podrían actuar juntas en una red para inducir la degeneración de las neuronas dopaminérgicas lo que provoca la alteración anteriormente descrita¹⁹.

Una de las identidades neuropatologías en el Parkinson, es el deposito anormal de α -sinucleína en el citoplasma de neuronas en ciertas regiones específicas del cerebro. Los cuerpos de Lewy, que caracterizan a esta enfermedad, descritos hace más de un siglo están formados en gran parte por estos agregados, depositándose inicialmente en sistemas neuronales colinérgicos y monaminérgicos y en el sistema olfativo, pero también en regiones límbicas²⁰. Se trata de una proteína que adquiere funciones neurotóxicas al solubilizarse formando inicialmente oligómeros y progresivamente combinándose para formar protofibrillas y finalmente grandes filamentos insolubles que son los agregados que componen la degeneración de Lewy. Los desencadenantes de la acumulación de esta proteína son múltiples: sobreproducción, alteración vía que facilita su oligomerización o defectos en las vías encargadas de su degradación. Los sistemas encargados de la proteólisis de la α -sinucleína en las neuronas son el sistema autofagia lisosomal (LAS) y el sistema ubiquitina proteosoma. Varias líneas de investigación sugieren que el deterioro de estos sistemas contribuye a la acumulación de α -sinucleína. De hecho, ciertas mutaciones asociadas con formas genéticas de la EP están asociadas con una reducción de la función de LAS²¹.

Se ha descrito una hipótesis priónica acerca de la propagación de los agregados de α -sinucleína formados en una neurona podrían ser propagados intra-axonalmente a otras regiones cerebrales o segregados extracelularmente y captados por neuronas vecinas²². Ello es consistente con el estudio donde se observó que la α -sinucleína a medida que la enfermedad avanza, se observa su acumulación en más regiones cerebrales a parte de la vía nigrostriatal. Interesante destacar que este modelo sugiere que entre las primeras localizaciones en las que se produce agregación de α -sinucleína se encuentran los nervios entéricos intestinales y el bulbo olfatorio²¹. Ello explicaría los síntomas prodrómicos como la anosmia y el estreñimiento.

Es necesario mencionar la disfunción mitocondrial como elemento clave en la patogénesis de la EP. Se presenta como un círculo vicioso entre la agregación de α -sinucleína y la disfunción mitocondrial que se exacerba una a la otra. El complejo mitocondrial I está reducido en numerosos pacientes con enfermedad de Parkinson. Normalmente existen niveles bajos de α -sinucleína en las mitocondrias, pero su acumulación supone déficit del complejo I y, por tanto, aumento del estrés oxidativo²³.

RESULTADOS

3. Dianas farmacológicas

Tras el conocimiento de los diferentes mecanismos que intervienen en el desarrollo de la EP, se ha tratado de buscar terapias con fines neuroprotectores. Sin embargo, a pesar de encontrarse algunos fármacos con efectos prometedores en modelos animales de EP, no se han traducido en terapias que puedan usarse para la neuroprotección en la EP humana¹⁹. A pesar de ello, existen diferentes grupos de fármacos que brindan alivio sintomático durante la enfermedad, entre ellos encontramos la levodopa que aún se mantiene como la terapia de reemplazo de dopamina utilizada en primera línea durante más de 40 años desde su desarrollo¹⁹.

3.1. Agonistas dopaminérgicos

En primer lugar, hablaremos de los agonistas dopaminérgicos, que ofrecen una alternativa eficaz y segura a levodopa, fármaco con mayor eficacia en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson, sin embargo, presenta numerosas complicaciones motoras de las que posteriormente se realiza una revisión.

Los agonistas dopaminérgicos (AD) los podemos utilizar tanto en monoterapia en estadios iniciales de la enfermedad como asociado a levodopa en fases más avanzadas. Los derivados ergóticos (bromocriptina, cabergolina o pergolida) fueron los primeros AD disponibles pero su uso fue restringido por el riesgo de fibrosis valvular cardíaca.²⁴ Por tanto, hoy en día se consideran de elección los AD no ergóticos que pueden administrarse vía oral (pramipexol y ropirinol), transdérmica (rotigotina) o subcutánea (apomorfina).

Farmacocinética y farmacodinámica

Pramipexol: Se trata de un potente agonista D₂ con afinidad máxima por el subtipo D₃²⁵. Existe una fórmula de liberación inmediata alcanzándose su concentración máxima 1-2h tras la administración, requiere su toma 3 veces al día. Al contrario de la

formula de liberación prolongada en la que las fluctuaciones de sus niveles plasmáticos son mínimos. No se debe emplear en insuficiencia renal avanzada y ajustar dosis en caso de insuficiencia renal leve o moderada²⁶.

Ropirinol: posee una actividad selectiva sobre los receptores dopaminérgicos de la subfamilia D₂ y con afinidad preferente por los receptores D₃. Existe al igual que en el caso del pramipexol formula de liberación inmediata y de liberación prolongada²⁷. El metabolismo es hepático a través de citocromo P450, y se elimina por la orina. Así el ciprofloxacino, fluvoxamina y los estrógenos aumentan las concentraciones de ropirinol, mientras que el tabaco las disminuye²⁸.

Rotigotina: se trata de un agonista dopaminérgico que es formulado en parche transdérmico gracias a las características lipofílicas de su estructura. Tiene una afinidad máxima por los receptores D₃, pero además tiene efecto agonista sobre receptores serotoninérgicos 5HT_{1A}²⁷. Con el recambio diario del parche se alcanzan concentraciones estables a las 2-3 días de tratamiento. El metabolismo es también hepático y sus metabolitos se eliminan por la orina, pero en este caso no se han descrito interacciones farmacológicas relevantes. Relevante el hecho de que no precisa ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática moderada ni insuficiencia renal avanzada²⁹.

Nivel de efectividad

Todos los AD no ergóticos mencionados anteriormente han demostrado un nivel de evidencia clase I para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson precoz en monoterapia y asociado a levodopa en fases avanzadas²⁷. A continuación, en la *figura 4*, se realiza una revisión de la eficacia de esto según diferentes estudios publicados:

AD	Cambio en UPDRS	Complicaciones motoras a largo plazo	Periodo de estudio
Pramipexol ^{12,13,49}	[LI] -3,4 (-7,3 LD)	[LI] 28% discinesias (51% LD); RR 0,37 discinesias, RR 0,68 <i>wearing off</i>	[LI] 5 años
Ropinirol ⁷⁻¹⁹	[LP] -8,1 (5,1 PL) [LI] -0,8 (-4,8 LD)	[LP] ND [LI] 5% (35% LD); OR 0,3 discinesias, 0,3 <i>wearing off</i>	[LP] 18 semanas [LI] 5 años
	[LP] reducción > 30% en el 77% (66% LI, NS) -7,2 (-2 PL)	[LP] ND	[LP] 20 semanas
Rotigotina ²⁴⁻²⁶		ND	13 semanas

LD: levodopa; LI: liberación inmediata; LP: liberación prolongada; ND: no disponible; NS: no significativo; OR: *odds ratio*; PL: placebo; RR: riesgo relativo.

Figura 4: Eficacia comparada de los diferentes agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson precoz²⁷.

El estudio CALM-PD (doble ciego aleatorizado) demostró que el inicio del tratamiento con pramipexol reducía de forma significativa las discinesias y fluctuaciones motoras respecto a la levodopa, sin embargo, el control de los síntomas motores medido a través de la escala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) fue mejor en el grupo de la levodopa³⁰.

En el caso de ropirinol a través del estudio 056 se observa que su uso en monoterapia produce una menor tasa de discinesias (5% en monoterapia con ropirinol, 35% con levodopa) en comparación con levodopa. Al igual que en el caso de pramipexol los pacientes que recibieron levodopa presentan una puntuación de la subescala motora mayor que el grupo de ropinirol³¹. Además, la prolongación abierta de este ensayo durante 10 años demostró mayor tiempo hasta la aparición de discinesias y menor incidencia de aparición de wearing OFF (*para descripción ir a página 17*) en pacientes tratados con ropirinol³².

Se han realizados ensayos aleatorizados con rotigotina en este caso controlados con placebo, han demostrado una reducción de la UPDRS en torno a 3,5 puntos frente a placebo con dosis bajas de rotigotina entre 2-6 mg³².

A continuación, en la *figura 5*, se exponen una síntesis de los datos obtenidos en diferentes estudios publicados acerca de la eficacia de estos agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson avanzada:

AD	Reducción del tiempo <i>off</i>	Cambio en UPDRS	Reducción de levodopa
Pramipexol ^{15,16}	[LI] -12% (+2,1% PL)	Mejoría 37,3% UPDRS (12% PL)	-27% (+5% PL)
Ropinirol ^{2,20,22,23}	[LI] -20% (-11% PL) [LP] > 20% en el 66% de los pacientes (51% LI)	[LP] Mejoría 10,2 puntos (7,9 LI)	-[LI] 20% en el 27% de los pacientes
Rotigotina ^{27,28}	-2,7 h (0,9 PL)	Mejoría 8,7 puntos (3,4 PL)	ND

LI: liberación inmediata; LP: liberación prolongada; ND: no disponible; PL: placebo.

Figura 5: Eficacia comparada de los diferentes agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson avanzada.

En la EP avanzada, son varios estudios controlados con placebo los que han demostrado que pramipexol induce una mejoría significativa en las puntuaciones UPDRS, además produce una disminución del tiempo en OFF y reducción de la dosis de levodopa. Evidentemente los efectos adversos dopaminérgicos fueron más frecuentes en el grupo de sujetos tratados con pramipexol, aunque la tasa de abandono por mala tolerabilidad fue baja^{33, 34}.

Los ensayos EASE-PD en la EP avanzada determinan de media 7h de OFF, ropirinol LP redujo el tiempo OFF una media 2,1h en comparación con 0,3h del placebo; y aumentó el tiempo ON sin discinesias³⁵. El estudio PREPARED demostró la no inferioridad y tolerabilidad de ropinirol LP frente a la fórmula de LI en tratamiento combinado con levodopa en EP avanzada. Así se encontró una mayor proporción de pacientes en el grupo de LP que tenía una reducción superior del tiempo OFF (66% LP frente a 51% LI) y disminución media mayor de la puntuación de la UPDRS III (10,2 LP frente a 7,9 LI)³⁶. El estudio 228 comparó el aumento de dosis de levodopa o la adición de ropinirol LP en pacientes tratados previamente con levodopa que no tienen un control adecuado de síntomas. Se demuestra una menor incidencia de discinesias en el grupo tratado con ropirinol, sin objetivarse diferencias significativas en la escala UPDRS en los 2 grupos de pacientes ni tampoco en la proporción de pacientes que desarrollaron fluctuaciones motoras³⁷.

El empleo de rotigotina en la EP avanzada se analizó en el estudio PREFER, SP650 los cuales demostraron que dosis de 8 y 12mg de rotigotina conseguían reducción significativa de la escala UPDRS frente a placebo además de una reducción significativa de tiempo en OFF³⁸.

El estudio CLEOPATRA (SP515) estudia la eficacia en la reducción del tiempo en OFF en pacientes tratados con levodopa al que se les administra rotigotina. Se comparó la adicción de pramipexol (dosis 3,1 mg) y rotigotina (12,95 mg). Se alcanzaron reducciones similares del tiempo OFF (1,94 h con pramipexol y 1,58 h con rotigotina), así como una tasa similar de respondedores definido como una reducción en la escala UPDRS³⁹.

Efectos adversos

Son resultantes de su propio efecto dopaminérgico, así los podemos dividir en centrales: alucinaciones, psicosis, discinesias, mareo y somnolencia; y periféricos: náuseas, hipotensión ortostática y edema⁴⁰. Todos ellos se describen en mayor o menor medida con los tres AD ergóticos y pueden aparecer también en tratamiento con levodopa.

Globalmente los odds ratio de somnolencia en pacientes tratados con AD es 2 veces superior al de aquellos tratados con levodopa⁴¹. Se han identificado como posibles factores de riesgo: dosis de AD, levodopa concomitante, la edad, fase avanzada de EP y sexo masculino. El síndrome de la cabeza caída consiste en una anteroflexión exagerada por debilidad de los músculos extensores, es considerado infrecuente como parte de la enfermedad de Parkinson, pero en algunos casos su aparición se ha relacionado con el tratamiento con AD, especialmente con pramipexol²⁷. La reducción o suspensión del AD suele mejorar los síntomas.

Un efecto adverso característico y frecuente de los parches de rotigotina son las reacciones cutáneas que afectan hasta el 46% de los pacientes, normalmente de carácter leve⁴². Se debe tener especial precaución en la retirada de los AD para evitar precipitar un síndrome de privación dopaminérgica procurando siempre una suspensión gradual, ya que esta complicación se asocia a un empeoramiento del pronóstico de la enfermedad y su tratamiento es difícil⁴¹.

Sin embargo, merece llamar la atención sobre un efecto adverso importante de este grupo de fármacos que es el trastorno de control de impulsos²⁴. Importante tener en cuenta, lo anteriormente mencionado acerca del sistema dopaminérgico cuyas vías de proyección son: i) la vía nigroestriada ii) vía mesocorticolímbica (conocida como el circuito de recompensa), cuyos cuerpos celulares están situados en el área tegmental ventral y cuyos axones se proyectan a partes del sistema límbico, en particular el núcleo accumbens (NAcc) y el núcleo amigdalico, y a la corteza frontal iii.) vía tuberoinfundibular. La primera de las vías esta relaciona con el sistema motor mientras que la segunda de ellas esta especializada en la cognición relacionada con la recompensa. Los primeros casos de trastornos de control de impulsos se describieron en 2000 después de que los agonistas dopaminérgicos recibieran autorización para prescribirse ampliamente en la EP. El deseo es dirigirse a un receptor determinado y

activar una vía neuronal específica sin embargo los AD actuaba sobre los receptores de dopamina tanto en la vía nigroestriatal como en los circuitos de recompensa⁴³. Los comportamientos impulsivos reportados fueron juegos de azar patológicos, hipersexualidad, compras compulsivas, comer en exceso, hobbying obsesivo y uso de medicamentos compulsivos. Varios estudios apoyan como factores de mayor susceptibilidad para el desarrollo de conductas compulsivas: tipo de DA (los que tienen mayor selectividad por D₃), dosis (dosis diaria más alta), hombre genero, una edad más joven (aunque se suele prescribir a personas más jóvenes), historia previa de depresión o ansiedad, inicio temprano de enfermedad y duración más larga de enfermedad²⁴.

3.2. Inhibidores de la monoaminooxidasas (IMAOs)

La enzima monoaminooxidasa es clave en el metabolismo de las aminas, entre ellas la dopamina. Hay dos tipos: la A, presente en hígado y sistema gastrointestinal y la B, que predomina en plaquetas y SNC. Inicialmente se utilizaron IMAO poco selectivos y posteriormente se comenzaron a utilizar selegilina y rasagilina que son selectivos de la MAO-B, reduciendo el catabolismo de la dopamina e indirectamente aumentando sus niveles⁶. La eficacia de ambos fármacos esta bien definida, sin embargo, no hay ensayos clínicos controlados que comparen directamente ambos fármacos en la EP.

La **selegilina** es un fármaco usado especialmente en EP inicial, aunque también útil en EP avanzado. Se trata de un fármaco bien tolerado por los pacientes que reduce la discapacidad y que puede retrasar la necesidad introducción de levodopa. Sin embargo, aunque de manera modesta, puede ser útil para controlar las fluctuaciones motoras en etapas avanzadas⁴⁴.

La **rasagilina**, es eficaz en la EP avanzada, reduce en 1h el tiempo OFF, siendo tan eficaz como la entacapona (inhibidor de la dopa-descarboxilasa). La capacidad neuroprotectora de este fármaco todavía de encuentra en debate ya que algunos estudios demostraban que aquellos pacientes tratados con 1mg de rasagilina estaban mejor que aquellos que comenzaron con rasagilina 6 meses después y ello se mantenía tras un periodo de lavado, sin embargo, ello no se confirmo con una dosis de 2mg⁴⁵.

Ahora disponemos de un nuevo fármaco, **safinamida**, que tiene distinto mecanismo de acción siendo su inhibición reversible a diferencia de los dos anterior que era irreversible. Además, su vida media larga permite la administración de una vez al día. Según estudios, en comparación con el placebo, la safinamida como terapia adicional a la levodopa fue eficaz para aumentar el tiempo total medio de activación sin discinesias problemática en pacientes con estadio medio o tardío. Se trata de un fármaco bien tolerado y la mayoría de los eventos adversos son de gravedad leve o moderada⁴⁶.

Aún no es posible obtener conclusiones definitivas sobre la eficacia y tolerabilidad comparativas de la safinamida frente a otros IMAOs (rasagilina, selegilina), inhibidores de la COMT (entacapona) o amantadina, ya que faltan estudios comparativos⁴⁶. En un metaanálisis reciente del Estudio 016, SETTLE y cuatro ensayos de entacapona, **safinamida** pareció tener una eficacia similar a la de la entacapona, pero se toleró mejor⁴⁷.

3.3. Inhibidores de la catecol O-metiltransferasas (ICOMTs)

La dopamina se combina con un inhibidor de la dopa-descarboxilasa para mejorar su biodisponibilidad, pero a pesar de ello, gran parte sigue siendo metabolizada por el intestino por la catecol-o-metiltransferasa. De este modo, la inhibición de esta enzima mediante ICOMT es una estrategia que nos permite aumentar sus niveles plasmáticos y tener unos niveles más estables⁶. Los tres IMOCT disponibles actualmente son: tolcapona, entacapona y opicapona.

La **tolcapona**, es un fármaco actualmente restringido ya que a pesar de permitir una reducción del tiempo OFF unas 2h y una disminución notable de la dosis de levodopa, presenta un potente riesgo hepático. Indicado únicamente en paciente que no responden a entacapona y se recomienda control periódico de la función hepática⁴⁸.

La **entacapona** asociada a levodopa es utilizado para el alivio de las fluctuaciones motoras, disminuyendo el tiempo OFF (aproximadamente 1h). Se conoce comercialmente asociado a la LD-Carbidopa bajo el nombre de Stalevo que simplifica la posología para los pacientes⁶. Si bien es cierto, que el pensamiento racional puede sugerir emplear entacapona con LD-carbidopa desde el inicio para reducir las complicaciones motoras; sin embargo, ello se llevó a estudio, y la hipótesis no se cumplía, de hecho, los pacientes tratados inicialmente con esta combinación presentaban mayor tasa de discinesias⁴⁹.

La **opicapona** es un nuevo inhibidor de la COMT, utilizado en pacientes avanzados con fluctuaciones motoras. Logra una reducción del tiempo OFF, incrementando el tiempo ON sin discinesias molestas. La comparación con entacapona en el estudio BIPARK-I sugiere un efecto de mayor magnitud con el uso de opicapona⁶.

4. Descubrimiento de la LEVODOPA como tratamiento para la enfermedad del Parkinson

La introducción de la levodopa por George Cotzias revolucionó el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, siendo hoy en día el tratamiento más eficaz para estos pacientes. La dopamina fue sintetizada por primera vez en 1910 por George Barger y James Ewens⁵⁰, siendo años después cuando descubrieron que era un compuesto simpaticomimético similar a la epinefrina. Un año más tarde, fue sintetizada la levodopa por Casimir Funk que a diferencia de la dopamina si puede atravesar la barrera hematoencefálica y gracias a la dopa descarboxilasa puede transformarse en dopamina a nivel cerebral⁵⁰. Hacia los años cincuenta y sesenta debido al interés farmacológico por avanzar en la comprensión acerca de los intermediarios en la vía de las catecolaminas, a raíz de un estudio realizado por Arvid Carlsson en el que había demostrado que la reserpina reducía los niveles de serotonina, y propuso que esa reducción era responsable del efecto cardiovascular en cuanto a disminución de la frecuencia cardíaca y la presión arterial además de su efecto neurológico de "tranquilización" (lo que hoy llamamos bradicinesia. Carlsson demostró que la levodopa, no el 5-hidroxitriptófano (precursor de la serotonina), revirtió el efecto acinético de la reserpina en conejos⁵¹.

Evidentemente, este descubrimiento puso en el mapa a la dopamina y catecolaminas en lo que respecta al efecto ácinético de la reserpina. En ese momento el problema en cuestión era qué catecolamina era responsable ya que no se lograron constatar aumentos de norepinefrina o epinefrina cuando se administró dopamina a animales reserpinizados. Aproximadamente en estos momentos se descubrió que la dopamina estaba presente en el cerebro. Mientras tanto Carlsson desarrolló una técnica para medir sus niveles mediante un método químico fluorescente. Así demostró que no solo estaba presente en el cerebro, sino que estaba agotado con reserpina y restaurado con levodopa. En 1960 se publica un artículo histórico que demuestra por primera vez una marcada depleción de dopamina en el caudado y en el putamen de pacientes con enfermedad de Parkinson tras su estudio cerebral postmortem, postulando que esta deficiencia de dopamina estriatal se correlacionaba con la mayoría de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson⁵². Durante los años consiguientes, utilizando la técnica de histoimmunofluorescencia mapearon las vías dopaminérgicas en el cerebro de los roedores y descubrieron la vía nigroestriatal, así visualizaron que los niveles de dopamina caen en el estriado cuando existe un daño de las neuronas nigroestriatales, característica patológica conocida de la EP humana. Incluso años antes de que la vía nigroestriatal fuera cartografiada, después de descubrir la deficiencia de dopamina estriatal en el cerebro de pacientes parkinsonianos se comenzó a considerar levodopa como tratamiento. Su efecto estaba muy limitado por los efectos secundarios que generaba en su introducción como anorexia, náuseas y vómitos, que impedía el aumento de dosis. Pero el avance llegó de la mano de Cotzias quien desarrolla un nuevo enfoque de aumento de dosis gradual que logró un beneficio espectacular a medida que se alcanzaban las dosis terapéuticas⁵¹.

5. Efectos de la terapia a largo plazo con LEVODOPA

El primer artículo publicado por Cotzias sobre el uso de levodopa de manera exitosa en pacientes con enfermedad de Parkinson no mencionó complicaciones motoras, como efectos adversos únicamente constató: anorexia, náuseas, vómitos, desmayos y cambios hematológicos. Fue posteriormente cuando se describieron otros efectos secundarios tales como discinesias inducidas por la dopamina, así como síntomas mentales de irritabilidad, ira, hostilidad, paranoia, insomnio y un efecto de despertar⁵³.

Y es que el tratamiento del Parkinson durante las primeras etapas es sencillo ya que la mayoría de ellos obtienen una mejoría mantenida de su función motora a pesar de que la levodopa se administra de forma intermitente tres veces al día. Sin embargo, a medida que la enfermedad avanza aparecen complicaciones motoras inicialmente en relación con la ingesta de levodopa (predecible) y en otras sin que existe relación aparente (impredecible). La mayoría de los pacientes a medida que avanza la enfermedad, tras varios años de estabilidad comienzan a sentir acinesia matutina antes de la primera toma de dosis que puede ser el síntoma más precoz⁵³.

5.1. Fluctuaciones motoras

Estas fluctuaciones las podemos clasificar según Nutt y cols⁵⁴. como:

- **Fluctuaciones predecibles:** son las llamadas “wearing OFF”. Se trata de oscilaciones en la movilidad de los pacientes que guardan estrecha relación temporal con la dosis de levodopa. Se trata de la reaparición de los síntomas parkinsonianos al final de cada dosis de levodopa.
- **Fluctuaciones impredecibles:** son lo que llamamos en otras clasificaciones fenómenos “ON-OFF”. Estas a diferencia de la anterior no tienen ninguna relación con la dosis de levodopa. Se caracteriza por oscilaciones entre la movilidad y la completa acinesia, en estos periodos son frecuentes las discinesias.

Existen otro tipo de fluctuaciones motoras descritas:

- **Acinesia matutina:** presencia de síntomas parkinsonianos, efecto de la última dosis del día anterior. Suele ser la primera manifestación de fluctuación motora.
- **OFF súbito impredecible:** aparición aguda de los síntomas, sin relación con la toma de levodopa. Aparecen en pocos segundos, se trata de una acinesia muy marcada. Se presenta en la fase más avanzada de la enfermedad.
- **Fallo de dosis, respuesta parcial o retrasada:** en pacientes que responden a levodopa, una dosis no consigue el beneficio esperado.
- **Empeoramiento al inicio de dosis:** principalmente del temblor, en los primeros minutos, antes del inicio del beneficio.
- **Rebote del final de dosis:** exacerbación o rebote de los síntomas que se hacen más intensos que en su estado basal sin tratamiento y aparece al final de la dosis. Muy infrecuente⁶.

Algunos factores de riesgos parecen claramente establecidos como una edad de comienzo de la enfermedad temprana (<40 años), fenotipo clínico (forma tremórica), factores farmacogenéticos o severidad y tiempo de evolución de la enfermedad. Sin embargo, existen trabajos contradictorios acerca que la duración del tratamiento con levodopa y la dosis máxima de esta sean factores de riesgo⁵⁵.

Estas fluctuaciones motoras descritas son tratadas con los fármacos anteriormente descritos que disminuyen la degradación de dopamina: COMTs o IMAOs. También otra estrategia es realizar una fragmentación de la dosis de dopamina o utilizar levodopa de acción retardada, dada su mayor vida media. Otra opción sería incorporar a la terapia un agonista dopaminérgico o el uso de terapias avanzadas que se describen posteriormente⁵⁵.

5.1.1. Discinesias

Las discinesias inducidas por levodopa (LIDs) son una complicación motora que se desarrolla en pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento prolongado con levodopa de forma dosis dependiente. Afecta al 40% de los pacientes tratados con dicho fármaco durante más de cuatro años, especial riesgo aquellos pacientes que comienzan a una edad muy joven con altas dosis⁵⁶. Se deben considerar tres aspectos fundamentales de las discinesias: fenomenología del movimiento (el tipo y la distribución), la percepción por parte del paciente y el momento de aparición en relación con la dosis de levodopa

Según el momento de aparición podemos diferenciar dos tipos de discinesias: a.) discinesias de dosis pico: son aquellas que tienen lugar durante la ventana terapéutica de levodopa, es decir, en la fase ON. Se trata de movimientos involuntarios anormales, inicialmente en cara y cuello que en fases posteriores se extiende al tronco y extremidades. Muchos pacientes no las reconocen o no les molestan y, por tanto, no se recomienda reducir la medicación excepto cuando son molestas o se quiere evitar el empeoramiento. b.) Discinesias tipo bifásica: suele aparecer al inicio o fin de dosis, tiende a tener una distribución topográfica más variable, aunque tienden afectar a extremidades inferiores, dando lugar a marchas estereotipadas. Por último, c.) discinesias de dosis baja: tienen lugar en el periodo OFF, es predominantemente distónica y tiende a afectar piernas y pies (inversión del tobillo y extensión o flexión del dedo gordo del pie). Puede ser dolorosa, provocar deformidad, dificulta la marcha y es molesta para el paciente⁶.

Aunque es necesario la toma de levodopa para el desarrollo de las discinesias, a pesar de lo que se pensó durante mucho tiempo, estudios a largo plazo han demostrado consistentemente que las complicaciones motoras se desarrollan con la misma frecuencia y gravedad independientemente de si han comenzado de manera temprana o tardía con levodopa, es decir, es un efecto más dependiente del avance de la enfermedad y de la dosis de levodopa⁵⁶. Además, números estudios, han demostrado que la edad temprana de inicio de la enfermedad, bajo peso, sexo femenino y discapacidad motora más grave se encuentran entre los factores de mayor vulnerabilidad para el desarrollo de estas discinesias en pacientes con enfermedad de Parkinson, teniendo en cuenta la contribución importante que supone la dosis de levodopa en estos pacientes de alto riesgo⁵⁶.

Fisiopatología

Uno de los modelos moleculares/neuroquímicos que intenta explicar las LIDs hipotetiza sobre una serie de mecanismos que tiene lugar a nivel del estriado: estimulación pulsátil de receptores dopaminérgicos, disociación entre altos niveles dopaminérgicos a nivel plasmático y extracelular contra bajos niveles intraestriatales, además de otras alteraciones en neurotransmisores no dopaminérgicos. Todos estos eventos, explicados a continuación en detalle, conducen a una desinhibición excesiva de las neuronas talamocorticales y por tanto una hiperactividad de la corteza motora⁵⁷. En la *figura 6*, se exponen los principales neurotransmisores implicados:

Dopamina

Neurotransmisor que desarrolla un papel esencial en el desarrollo de las LIDs, especialmente la activación de sus receptores D_1 , sin embargo, aunque los antagonistas dopaminérgicos presentan una selectividad preferencial por los subtipos D_2 - D_3 que podrían explicar sus efectos prodiscinéticos más bajos, la activación de los receptores D_3 ejerce un efecto sinérgico con los receptores D_1 mediado por la formación de heterodímeros^{57,58}.

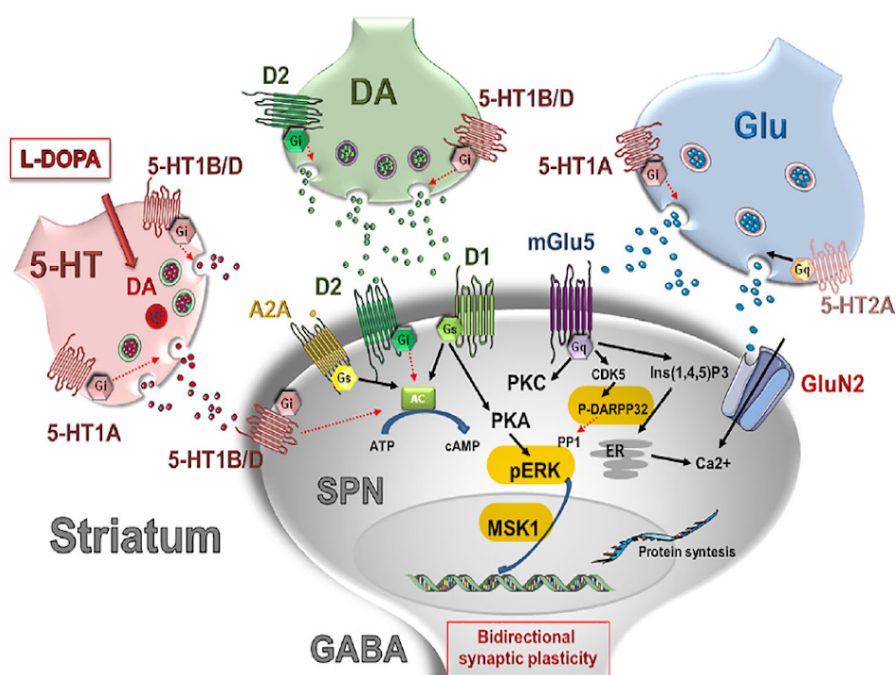


Figura 6: Representación esquemática de los principales receptores y las diferentes vías de señalización intracelular asociadas a la inducción de las LIDs⁵⁶

Glutamato:

Se ha demostrado una hiperactividad glutamatérgica en modelos animales con enfermedad de Parkinson y postulado en pacientes discinéticos con EP. En los últimos años los receptores metabotrópicos de glutamato, han captado mayor interés, en particular el receptor mGlu5 el cual presenta una activación anormal en las LIDs⁵⁷.

Serotonina:

Parece evidente que los pacientes con enfermedad de Parkinson, llegado un momento de la enfermedad que la mayoría de sus terminales dopaminérgicos se han perdido, por tanto, la levodopa debe buscar otras terminaciones donde se encuentre la enzima descarboxilasa para poder realizar su conversión a dopamina. Esta función la cumplen los núcleos serotoninérgicos del rafe⁵⁶. Esta acción podría causar una sobreestimulación dopaminérgica dentro del circuito ya alterado por la propia denervación que podría subyacer a las discinesias. De hecho, estudios recientes demuestran que la administración de agonistas serotoninérgicos 5HT1A pueden reducir las alteraciones secundarias al tratamiento crónico con levodopa en modelos animales⁵⁹.

Terapias actuales disponibles

Existen tratamientos dirigidos hacia la sintomatología de las LIDs como es la amantadina, antagonista del receptor NMDA, es la terapia más utilizada para las discinesias aprobada por la FDA⁶⁰. Originalmente fue aprobado como agente profiláctico contra la influenza, sin embargo, más tarde se descubrió que tenía efectos antiparkinsonianos y además antidiscinéticos⁶¹. A nivel *farmacodinámico*, presinápticamente facilita la liberación de dopamina e inhibe la recaptación de dopamina. Actúa también sobre los receptores glutamatérgicos ejerciendo un efecto antagonista del receptor NMDA. Se sugiere que los efectos antidiscinéticos se deben a la acción sobre los receptores NMDA, como hemos mencionado en el punto anterior⁶². Existe una forma de amantadina de liberación prolongada que se trata de una cápsula que contiene perlas en su interior que se disuelve al llegar al tracto gastrointestinal liberándose las perlas cuyos poros de su recubrimiento permiten que el fármaco salga poco a poco. Debido a la *farmacocinética* de esta forma de Amantadina de liberación prolongada (ER) se administra una dosis de 274 mg al día al acostarse manteniendo la concentración durante la mañana y el día y disminuyendo hacia la tarde-noche⁶³.

Eficacia terapéutica: Amantadina de liberación prolongada (ER) ha demostrado seguridad y eficacia para reducir las LID en distintos estudios, cabe mencionar dos ensayos en fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo: EASE LID 3 de duración 13 semanas y EASE LID de duración 25 semanas (*Figura 7*)⁶³.

Después de 12 semanas de tratamiento con amantadina ER podemos observar una mejora de la puntuación de UDysRS en comparación con el placebo en ambos ensayos, también se observa incluso una mejoría significativa respecto al valor inicial después de 24 semanas de tratamiento en el EASE LID⁶⁴. El tratamiento con Amantadina ER prolongó el tiempo en ON sin discinesias y redujo el tiempo en OFF en comparación con el placebo en pacientes con Parkinson y LID (*Figura 7*). No hubo diferencias significativas para la reducción del tiempo en ON con discinesias molestas entre los tratados con amantadina ER y los placebos en el ensayo EASE LID 3. Por el contrario, en EASE LID, la reducción del tiempo en ON con discinesias problemáticas a las 12 semanas fue significativamente mayor con Amantadina ER que con placebo y esto se mantuvo en la semana 24 (*Figura 7*)⁶⁴.

Study [no. of pts (mITT)]	Treatment duration (weeks)	UDysRS ^{a,b} (SE)	ON without TD ^{a,c} (SE) (h)	OFF ^a (SE) (h)	ON with TD (SE) (h)
EASE LID 3 [29]					
Amantadine ER (37)	13	- 20.7*** (2.2)	+ 4.0* (0.6)	- 0.5* (0.3)	- 3.6 (0.5)
Placebo (38)	13	- 6.3 (2.1)	+ 2.1 (0.5)	+ 0.6 (0.3)	- 2.5 (0.4)
EASE LID [30]					
Amantadine ER (63)	13	- 15.9** (1.6)	+ 3.6** (0.4)	- 0.6* (0.3)	- 3.2* (0.4)
Placebo (58)	13	- 8.0 (1.6)	+ 0.9 (0.4)	+ 0.3 (0.3)	- 1.6 (0.4)
Amantadine ER (63)	25	- 15.6** (1.9)	+ 3.6** (0.4)	- 0.6* (0.3)	- 3.3* (0.4)
Placebo (58)	25	- 6.3 (1.9)	+ 1.4 (0.5)	+ 0.2 (0.3)	- 1.9 (0.4)
Pooled analysis [33]					
Amantadine ER (100)		- 17.7*** (1.3)	+ 3.8*** (0.4)	- 0.6** (0.2)	- 3.3** (0.3)
Placebo (96)		- 7.6 (1.3)	+ 1.4 (0.3)	+ 0.4 (0.2)	- 1.9 (0.3)

Figura 7: Presentación detallada de los resultados que se han obtenido en ensayos aleatorizados, doble ciego, de fase III acerca de la eficacia de Amantadina. Los parámetros que se han analizado son el cambio en la puntuación de la escala UDysRS, el tiempo ON sin discinesias, tiempo OFF y tiempo ON con discinesias⁶¹.

Por último, mencionar la *tolerabilidad* de este fármaco, dentro de los efectos adversos más frecuentemente descritos se encuentran: alucinaciones, mareo, boca seca, edema periférico, estreñimiento, hipotensión ortostática⁶¹.

Tratamientos farmacológicos en estudio

Una de las propuestas terapéuticas más prometedoras son los **agonistas serotorinérgicos 5HT1A y 5HT1B**. El problema principal que presentaban este grupo de fármacos es que reducían el efecto terapéutico de la levodopa sobre los síntomas motores parkinsonianos. Sin embargo, ahora están en fase de desarrollo IIb dos fármacos buspirona y eltoprazina, siendo su ventaja la rápida biodisponibilidad si se demuestra su eficacia y tolerabilidad en estos estudios, además un beneficio adicional que producen una reducción de la ansiedad en estos sujetos⁶⁴.

Otra propuesta terapéutica son los **antagonistas de glutamato**. De hecho, la única terapia utilizada actualmente es la amantadina. Su principal problema son los efectos secundarios como confusión, alucinaciones, ataxias... Recientemente se ha aprobado una preparación de acción más prolongada que podría reducir los efectos adversos, aunque no se ha llevado a cabo una comparación directa⁶⁶. También se ha sugerido que los moduladores alostéricos de los receptores NMDA se toleran mejor por tener una acción más selectiva a nivel de los ganglios basales. Como mencionamos anteriormente parece que los moduladores alostéricos negativos de los receptores de glutamato metabotrópicos 5 (mGluR5) restauran en parte la plasticidad corticoestriatal reduciendo así los LID, a pesar de los beneficios antidiscinéticos a corto plazo, ello supuso un empeoramiento de los síntomas motores parkinsonianos que supuso una limitación en su desarrollo posterior⁶⁷.

Por último, mencionar un compuesto novedoso **IRL790**, con propiedades estabilizadoras psicomotoras que se dirige principalmente al receptor de dopamina D₃. Fue desarrollado como un tratamiento experimental para las discinesias inducidas por levodopa, el trastorno de control de impulsos y la psicosis de la EP. Provoca una disminución de la actividad psicomotora en estados de actividad anormalmente alta (como en el caso de las LIDs). Tal y como se ha mencionado con anterioridad está ampliamente aceptado que la estimulación pulsátil de los receptores de dopamina en el cuerpo estriado denervado altera los patrones de activación neuronal que conduce a la discinesia. Se sugiere que este proceso implica la sobreexpresión de D₃R en las proyecciones de salida de los ganglios basales, como se muestra en pacientes con EP. IRL790 ejerce su eficacia principalmente a través del bloqueo de los receptores D₃ (antagonista) y, como tal, puede ser útil para tratar no solo LID sino también varias otras complicaciones de la terapia en la EP, donde la disfunción de D₃R está implicada⁶⁸.

5.2. Fluctuaciones no motoras

Son fluctuaciones de síntomas no motores que pueden tener lugar en periodos ON y OFF. Los síntomas pueden fluctuar en respuesta a la levodopa, y aunque es mucho más frecuente que se presente en periodos OFF, puede presentarse también en ON. Pueden ser: neuropsiquiátricos (ansiedad, depresión, apatía, fatiga); autonómicos (disfagia, molestias abdominales) y sensoriales (dolor, parestesias, acatisia). En otros casos puede presentarse en la fase ON como euforia, agitación o psicosis⁶.

6. Otros fármacos empleados para el tratamiento de la EP.

6.1. Melatonina

Se ha descrito que múltiples vías están involucradas en la fisiopatología de la EP incluyen apoptosis, autofagia, estrés oxidativo, inflamación, agregación de α -sinucleína y cambios en los niveles de neurotransmisor. Estudios preclínicos y clínicos han demostrado que la administración de melatonina conduce a la inhibición de alguna de las vías anteriormente mencionadas. Además, la melatonina mejora algunos síntomas no motores en pacientes con EP⁶⁹. La sobreexpresión de α -sinucleína tiene un papel importante en la patogénesis de la EP, ya que la α -sinucleína induce la apoptosis a través de la activación de caspasas, mientras que la Hsp70 inhibe estos procesos secuestrando y uniéndose a la α -sinucleína. La melatonina a una dosis de 10 mg / kg disminuyó la α -sinucleína en el cuerpo estriado en el modelo de rata con EP inducida⁶⁹.

Patki y Lau (2011) informaron que la melatonina aumentaba las concentraciones de dopamina nigral y estriatal y mejoraba el déficit locomotor y el déficit mitocondrial en el modelo de ratón de la EP inducida⁷⁰. Otro estudio indicó que la pérdida de dopamina estriatal no mejoró con la melatonina en la EP inducida por MPTP en ratones. Sin embargo, las dosis bajas de L-DOPA junto con la melatonina disminuyeron significativamente la pérdida de dopamina estriatal⁷¹.

Así es interesante destacar que la combinación de melatonina con levodopa fue más efectiva que la monoterapia con levodopa. Naskar et al en 2013 observaron que la combinación de levodopa con melatonina tiene más efectos neuroprotectores en un modelo animal de EP. Además, los mismos investigadores en 2015 publican un artículo que destaca que la melatonina aumenta los efectos del tratamiento con levodopa y disminuye su dosis en el modelo animal de EP⁶⁹.

7. Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson avanzada

7.1. ¿Qué es la Enfermedad del Parkinson avanzada?

El concepto de enfermedad de Parkinson (EPA) avanzada sigue siendo controvertido y poco aclarado a pesar del amplio conocimiento de la historia natural del síndrome motor de la enfermedad del Parkinson. Además, la situación se ha visto agravado en los últimos años por el aumento del conocimiento acerca de los síntomas no motores, siendo determinantes clave de la calidad de vida de estos pacientes y no necesariamente progresan de la mano de los síntomas motores⁷². Realmente este término aparece en la literatura ya desde 1967 en el que Hoehn y Yahr publican su clasificación de la EP, haciendo referencia a este término como aquellos pacientes en estadio 4-5 no tratados, con una incapacidad funcional grave. Sin embargo, con la introducción de las terapias farmacológicas actuales se hace referencia aquellos pacientes que dejan de responder a los fármacos dopaminérgicos, desarrollando complicaciones motoras u otros efectos adversos. Este término tiene su implicación debido a que existen ciertas terapias en cuya ficha técnica su uso está restringido a pacientes con enfermedad de Parkinson en estadio avanzado⁷³.

Sería interesante tener algún tipo de biomarcador, ya fuera clínico o anatomopatológico que nos permitiera definir a este tipo de pacientes, ya que ello tendría aplicabilidad clínica a la hora de decidir que pacientes son subsidiarios de terapias avanzadas. En el estudio CEPA (Consenso sobre la definición de Parkinson avanzado) el 92% de los neurólogos estuvo de acuerdo con la siguiente definición: “ Fase de la enfermedad en la que están presentes determinados síntomas y complicaciones que repercuten de forma importante sobre el estado de salud del paciente y responden de forma insuficiente al tratamiento convencional”⁶. En la *figura 8* se exponen los principales síntomas definitorios de EPA según el CEPA.

Nivel de relevancia	Características generales	Discapacidad	Síntomas motores relacionados con el tratamiento	Síntomas motores relacionados con la enfermedad	Síntomas no motores relacionados con la enfermedad	Trastornos neuropsiquiátricos y cognitivos
Síntomas definitivos (un solo síntoma es determinante para el diagnóstico de EPA)		Requerimiento de ayuda para las actividades de la vida diaria	Presenta fluctuaciones motoras con un tiempo de vigilia en <i>off</i> del 25% con limitación para realizar actividades básicas, aunque no requiera ayuda	Disfagia grave Caídas recurrentes		Demencia
Síntomas probables (la asociación de dos síntomas* lo convierte en definitivo)	Tiempo de evolución de la EP de 10 años o más	Limitación para actividades básicas, aunque no requiera ayuda	Discapacidad funcional por discinesia con un tiempo de vigilia <i>on</i> del 25%	Disfagia moderada Bloqueos de la marcha Disartria moderada/grave		Alucinaciones con falta de <i>insight</i> mantenida
Síntomas posibles (la asociación de dos síntomas* lo convierte en probable)				Alteración de reflejos posturales y equilibrio	Disautonomía sintomática incluyendo hipotensión ortostática sintomática Somnolencia diurna excesiva	Apatía moderada/grave Presencia crónica de alucinaciones con <i>insight</i> preservado Síntomas psicóticos Deterioro cognitivo leve

*Síntomas de diferentes áreas (características generales, discapacidad, síntomas motores relacionados con el tratamiento, etc.).

Figura 8: Clasificación de síntomas determinantes para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson avanzada⁶

En este contexto se utilizan nuevas terapias que buscan un control de las complicaciones motoras descritas en estos pacientes: la perfusión subcutánea de apomorfina, la perfusión intestinal continua de levodopa/carbidopa y la estimulación cerebral profunda. Aunque si bien es cierto que todas ellas son eficaces en pacientes con enfermedad avanzada, son diferentes en cuanto a sus objetivos o riesgos/beneficios, por tanto, conviene hacer una selección adecuada del tratamiento dependiendo de las características individuales del paciente. Conviene mencionar que a pesar de ser la EPA un requisito para este tipo de terapias, si bien es cierto que a veces la propia enfermedad avanzada contraindica estas terapias debido a la expresión de ciertas características clínicas como psicosis grave o demencia. Permitiendo así definir el concepto de “EP en fase paliativa”, como el periodo final en el que no es apropiado iniciar estas terapias avanzadas⁷⁴.

7.2. Indicaciones terapéuticas convencionales en EP avanzada

Lamentablemente se puede conseguir poco con la terapia farmacológica habitual, aunque si es interesante mencionar alguna estrategia que puede ser temporalmente eficaz en este tipo de pacientes. Se puede considerar aumentar la dosis de agonista dopaminérgico hasta dosis plenas, sin embargo, forzar la dosis máxima no

suele ser eficaz debido a su efecto techo provocando un aumento de los efectos secundarios. Tampoco parece útil sustituir un agonista dopaminérgico por otro porque no hay evidencias de superioridad de ninguno de ellos, del mismo modo la combinación de agonistas no tiene base científica sólida⁷⁷. En los últimos años se ha demostrado una afectación del sistema autónomo digestivo en estos pacientes que podrían explicar la larguísima latencia del efecto de la medicación. La levodopa en solución facilita el paso de la medicación a través del píloro y acelera su absorción. Se prepara del siguiente modo: machacan 10 comprimidos de levodopa/carbidopa 100/25 mg o 5 comprimidos de levo-dopa/benserazida hidrocloreto 200/50 mg en 1 l de agua y se añade un comprimido de vitamina C. Sin embargo, a pesar de que el tratamiento convencional es muy útil en las fases iniciales y medias de la enfermedad, tiene limitaciones con el paso de los años, lo que supuso un motivo para la introducción de nuevas estrategias descritas a continuación⁷⁵.

7.3. Bombas farmacológicas (apomorfina, duodopa)

7.3.1. Infusión continua de apomorfina

Hoy en día, la apomorfina se conoce como un agonista dopaminérgico empleado en la enfermedad de Parkinson avanzado, pero su uso se remonta hacia 1844, fue Weil quien propuso su uso en estos pacientes sin justificación alguna pero no se comenzó a utilizar hasta 1951 por Schwab. Sin embargo, el uso de la apomorfina se vio limitado por ya que la levodopa se había establecido como piedra angular en el tratamiento de la EP y se introdujeron nuevos agonistas dopaminérgicos que se administraban vía oral⁷⁶.

Farmacología:

Es un derivado de la aporfina, compuesto orgánico de la clase dibenzoquinolina, que tiene una estructura molecular que en términos simples es similar a la dopamina. Esta similitud estructural explica su función como potente fármaco agonista dopaminérgico⁷⁷. A pesar de tratarse de un agonista dopaminérgico es importante tener en cuenta que a diferencia de pramipexol o ropinirol de acción limitada sobre los receptores D₂, apomorfina interacciona con ambas clases de receptores D₁ y D₂⁷⁶. Es muy lipofílica lo que le permite atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica, explicando así la rapidez de su acción. Teniendo en cuenta que su forma de administración más eficiente es la vía subcutánea, su vida plasmática es de 33 min, por lo que su acción farmacológica de 45 min a 1h⁶. Desde el punto de vista terapéutico existen dos modos de uso: modo rescate para el tratamiento de periodos OFF en inyecciones subcutáneas intermitentes o a modo de terapia avanzada a través de infusión subcutánea continua⁷⁷.

Eficacia

Estudios no controlados que evalúan la eficacia de infusión de apomorfina tanto en monoterapia como concomitante con levodopa en pacientes con fluctuaciones motoras en etapas avanzadas de la enfermedad. De forma global, los estudios demuestran una reducción del tiempo en OFF aproximadamente del 59%, sin embargo, reportan resultados variables en cuanto a las discinesias, muchos de ellos muestran una reducción marcada tanto de la intensidad como de la frecuencia de las discinesias,

mientras que otros no encuentran cambios significativos. La discrepancia podría explicarse debido a que la reducción de las discinesias es más marcada en aquellos sujetos que son capaces de reducir sustancialmente o interrumpir su terapia dopaminérgica oral⁷⁷.

En el estudio Manson et al. se reporta una reducción de las discinesias del 64% en el grupo de pacientes en monoterapia (infusión de apomorfina sin medicación concomitante y una dosis de levodopa o bolo de apomorfina por la mañana y dosis de levodopa por la noche) en comparación con una reducción del 30% en el grupo de monoterapia ($P < 0,005$)⁷⁸. Por tanto, este estudio sugiere la posibilidad de un tratamiento en monoterapia en aquellos pacientes cuyo principal problema son las discinesias. El primer ensayo aleatorizado controlado con placebo y doble ciego recientemente publicado, ensayo TOLEDO evalúa la respuesta a la infusión de apomorfina en aquellos pacientes con fluctuaciones motoras no controladas con tratamiento médico habitual. Se reporta una reducción del tiempo en OFF de 2,47h por día a diferencia del grupo placebo de tan solo 0,58h/día. Del mismo modo, apomorfina incrementa el tiempo en ON sin discinesias 2.77h/d, mientras que en el grupo placebo solo se produce un incremento del 0.80h/d⁷⁹. Se propone que la apomorfina tiene una eficacia similar infusión intestinal continua de levodopa en cuanto al tratamiento de las fluctuaciones motoras en la enfermedad de Parkinson avanzada. Además, son numerosos los estudios que postulan que la mejora de las discinesias parece ser mas importante en aquellos pacientes que pueden depender únicamente de monoterapia de apomorfina ya que la mejora de las disquinesias se correlaciona con la reducción de la medicación oral⁸⁰.

Respecto a los síntomas no motores, la mayoría de los estudios clínicos realizados no han incluido un análisis de los síntomas no motores de la enfermedad del Parkinson. Al tratarse de un agonista dopaminérgico podría producirse problemas neuropsiquiátricos (confusión, alucinaciones) sin embargo, la incidencia es mucho menor con respecto al resto de agonistas dopaminérgicos. En el estudio de Manson et al. se hace referencia a una mejoría de los trastornos neuropsiquiátricos y en especial de los síntomas depresivos⁷⁸. Un estudio retrospectivo multicéntrico, recoge que en el estudio existían 27 de 82 pacientes con trastorno cognitivo previo al tratamiento de infusión de apomorfina. Tras el tratamiento hubo un empeoramiento que no fue estadísticamente significativo, sino que corresponde a la propia evolución de la enfermedad⁸⁰.

Seguridad

Dado que se trata de un agonista dopaminérgico se pueden observar efectos secundarios derivados de esta condición (mareos, náuseas, vómitos, discinesias, alucinaciones, delirio)⁷⁶. De forma ocasional pueden presentar anemia hemolítica. Sin embargo, mucho más frecuente es la aparición de nódulos subcutáneos, normalmente indoloros, siendo el motivo más frecuente del abandono de la medicación. Con los años de uso se han conseguido minimizar los problemas con los nódulos por mejoría de la higiene, rotación de los lugares de infusión, agujas Teflon insertadas con ángulo de 45-90 grados, masajes en la zona de infusión o parches de silicona⁶.

7.3.2. Infusión intestinal continua de levodopa/carbidopa

Hace cerca de 20 años, varios estudios demostraron que las variaciones en la concentración de levodopa debido a su administración de manera discontinua era un factor determinante para la aparición de las fluctuaciones motoras. La infusión enteral de levodopa podía controlar estas fluctuaciones motoras y, en menor medida, las discinesias presentes en la enfermedad avanzada. La infusión intestinal continua de levodopa/carbidopa (IICLC) a través de su administración a nivel yeyunal evita el vaciado gástrico errático, consiguiendo de este modo una absorción intestinal constante del fármaco y reduciendo así la variabilidad de la concentración plasmática de levodopa⁸¹. Se trata de un sistema de infusión externo con contenedores de 100 ml (carbidopa 500 mg + levodopa 2.000mg) que se ajustan a un sistema portátil que se conecta con el tubo de gastrostomía que permite la infusión continua de levodopa en el intestino delgado⁶.

Es interesante conocer como se realiza la titulación inicial de infusión de levodopa en estos pacientes. El programa de administración se dividirá en una dosis en bolo matutina y una dosis de mantenimiento continua a lo largo del día. El volumen de dosis matutina lo calculamos multiplicando la dosis estándar de levodopa del paciente por 0,8 y dividiendo por 20 mg /ml (concentración de levodopa en el casete). Después la velocidad de infusión a lo largo del día se calculará restando a la dosis total de levodopa al día la dosis matutina, dividiendo por 20 mg/dl y todo ello dividido por el número de hora que estará activa la perfusión⁸¹.

Eficacia

Son numerosos los estudios que han demostrado la eficacia de esta terapia avanzada para el control de las fluctuaciones motoras de los pacientes con EP; sin embargo, los resultados son algo más heterogéneos en cuanto a las discinesias.

El estudio de Kurth et al, ensayo clínico controlado con placebo y doble ciego, en diez pacientes con EP que sufrían complicaciones motoras. Con la infusión de levodopa intestinal en siete de ellos se obtuvo un incremento del tiempo "ON" diario y una reducción de los episodios "OFF"⁸². El estudio Nyholm et al se realiza una comparación de la farmacocinética de levodopa en pacientes de EP tras la administración de una preparación de levodopa de liberación sostenida y después de una infusión intestinal continua. Se obtiene una menor variabilidad de los niveles levodopa durante la infusión continua (14% coeficiente variación intraindividual vs 34% para el tratamiento oral). Ello se correlaciona con un aumento del tiempo "ON" y una disminución significativa del tiempo "OFF" y de las discinesias durante la terapia de infusión con respecto al tratamiento oral⁸³. Otro estudio posterior (2005) de Nyholm et al. compara la infusión de levodopa intraduodenal en monoterapia con las terapias convencionales combinadas optimizadas de manera individual. Obteniéndose que la IICLC resultó más eficaz con un aumento del tiempo "ON" de 4,5h incluso desapareciendo los periodos de parkinsonismos más grave y reduciendo de los periodos "OFF" aunque sin observar variaciones significativas respecto a las discinesias⁸⁴. Por último, un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo, demostró que la terapia de IICLC, en comparación con la administración levodopa oral, proporcionó una reducción significativa del tiempo

en "OFF". Además, el tratamiento con IICLC también se asocio con el incremento del tiempo "ON" sin discinesias molesta, así como un tiempo "ON" sin discinesias⁸⁵.

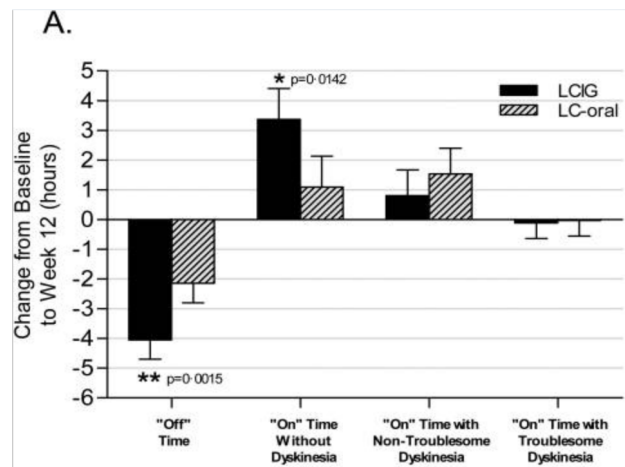


Figura 9: Resultados de un ensayo clínico aleatorizado que compara la terapia de IICLC con la administración de levodopa oral, analizándose varios parámetros como son: tiempo OFF, tiempo ON sin discinesias, tiempo en ON sin discinesias problemáticas⁸⁵.

Parece claro que la IICLC reduce las complicaciones motoras de la EPA pero su efecto sobre los síntomas no motores es mucho más desconocido. En un estudio observacional prospectivo se informa sobre los SNM basados en evaluaciones estándar que utilizan escalas de síntomas no motores (NMSS) y calidad de vida (CdV) utilizando el cuestionario de enfermedad de Parkinson (PDQ-8). Así se demostró un efecto beneficioso en 6 de los 8 ítems de la escala NMSS: cardiovascular, fatiga, memoria, gastrointestinal y urinario. Además, se observó una mejora paralela de los síntomas motores y sus fluctuaciones motoras. La mejora en la escala NMSS se correlacionó de manera muy significativa con una mejora de las puntuaciones de la PDQ-8⁸⁶.

Seguridad

Efectos secundarios derivados del propio tratamiento con levodopa: demostrando un perfil de seguridad muy similar a la levodopa por vía oral. El efecto adverso más comúnmente descrito fueron las discinesias al inicio del tratamiento y al año del seguimiento. Otros efectos adversos mencionados fueron los siguientes: trastornos de tipo psiquiátrico -ansiedad, depresión, alucinaciones... Sin embargo, las complicaciones psiquiátricas tras iniciar IICLC incluso en pacientes que ya presentar deterioro cognitivo suelen ser reducidas, ello puede deberse a que el hecho de utilizar IICLC en monoterapia permite retirar los agonistas dopaminérgicos que típicamente están asociados con la aparición de complicaciones psiquiátricas⁸⁵. Otra de las observadas fue la aparición de polineuropatía en el 3% de los pacientes tratados con IICLC, se ha descrito en pacientes que reciben levodopa en altas dosis vía oral asociado a niveles aumentados de homocisteína y a una disminución del metabolismo de la cobalamina. Efectos secundarios derivados de la infusión: son los más frecuentes. Pueden estar relacionados con: la gastrostomía endoscópica percutánea (úlcera duodenal, dolor abdominal, infección, granuloma...) o con el dispositivo de infusión (rotura de conectores externos, migración de la sonda interna, fallo de la bomba de perfusión...)⁶.

7.4. Tratamiento intervencionista

El tratamiento quirúrgico es una de las terapias avanzadas que hoy en día se emplea en algunos pacientes con Parkinson que presenta síntomas motores que no se controlan adecuadamente con un tratamiento médico.

7.4.1. Estimulación cerebral profunda (DBS, deep brain stimulation)

Durante años la neuroestimulación subcortical se utilizó de manera exclusiva para localizar el área a lesionar durante un proceso ablativo, como una talamotomía, no siendo hasta más tarde, cuando se comienza a emplear como un procedimiento alternativo ajustable y reversible⁸⁷. El objetivo de esta terapia es el control motor. Los factores que influyen para la elección de esta terapia son la edad, síntomas, grado de discapacidad funcional, comorbilidad, preferencias del paciente y probabilidad de beneficio general. Las manifestaciones de demencia y trastornos psiquiátricos (psicosis, depresión) persistentes durante la fase ON son contraindicaciones potenciales para la estimulación cerebral profunda. Los síntomas que mejor se controlan con esta terapia son los síntomas OFF sensibles a levodopa, discinesias inducidas por levodopa, distonías OFF y temblor⁸⁷.

Existen varias teorías que tratan de explicar como la estimulación cerebral profunda produce efectos beneficiosos en los pacientes, los mecanismos que han sido propuestos son: la “excitación”, la “inhibición” y la “interrupción”. La hipótesis de la inhibición es la más antigua, se creía que la STN (nucleó subtalámico)-DBS y GPi (globo pálido interno)-DBS inhibían la actividad neuronal local al reducir la velocidad de disparo de las neuronas circundantes. Basado en el modelo que afirma que en el Parkinson se produce alteraciones como resultado de un patrón de disparo anormalmente aumentado en el STN y/o GPi, DBS mitiga los síntomas motores al reducir este aumento de disparo. Sin embargo, otros estudios sugieren que la explicación más natural para DBS es la hipótesis de excitación, de manera que DBS activa la salida STN (o GPi) bloqueando así la actividad patológica anormal de los circuitos de los ganglios basales. Por el contrario, en la hipótesis de la disrupción DBS ejerce su acción al disociar las señales de entrada y salida, interrumpiendo así el flujo de información anormal al sitio de estimulación, de esta manera se produce el desacople anormal de los ganglios basales que da como resultado la EP⁸⁸.

Eficacia

La estimulación del STN mejora de manera eficaz el temblor, la rigidez y la bradicinesia permitiendo reducir la dosis de levodopa en un promedio de un 60% que indirectamente provoca una mejora de las discinesias. La realidad es que la STN-DBS no tiene un efecto antidiscinético per se, aunque alivia las discinesias inducidas por la levodopa como consecuencia de la disminución de su dosis y los cambios plásticos a largo plazo producidos por una estabilización de la red de ganglios basales⁸⁹. En términos generales en los pacientes con EP, el GPi se elige con menos frecuencia que el STN como diana para cirugía en la DBS porque se considera que el efecto parkinsoniano es menor. Además, no permite una reducción de dosis de levodopa tan llamativa como en el caso del STN, pero tiene una acción antidiscinética directa. Por el contrario, para los pacientes en los que existe contraindicación de estimulación a nivel del STN debido a signos

motores axiales resistentes a levodopa o deterioro cognitivo, la estimulación del GPi puede tratarse de una opción válida para reducir las discinesias y las fluctuaciones motoras⁸⁹.

Se ha objetivado que la mayoría de pacientes precisan de terapia farmacológica tras la terapia de estimulación cerebral profunda, sin embargo, un metaanálisis evidencia que la dosis equivalente de levodopa necesaria tras la DBS del NST se redujo una media del 55,9%, además observaron una reducción consecuente de las discinesias de incluso el 61,9%⁹⁰. Un estudio multicéntrico alemán compara la eficacia de la STN-DBS en contra del mejor tratamiento farmacológico en pacientes parkinsonianos con graves complicaciones motoras, obteniendo los resultados que se representan en la *figura 10* y *11*. En la *figura 10* vemos que los dominios individuales del PDQ-39 se vieron afectados de forma diferente por el tratamiento, se vieron mejoras en la movilidad, actividad de la vida diaria, bienestar emocional, estigma, confort... Por el contrario, no hubo mejora significativa en el apoyo social, cognición y comunicación. Sin embargo, en la *figura 11* se recoge el tiempo que permanecen los pacientes en las diferentes etapas descritas antes y después de la intervención. Solo se observan cambios significativos en el grupo sometido a neuroestimulación con aumento de las horas de sueño (0,7h), el periodo de inmovilidad se redujo en 4,2h y el periodo de movilidad sin discinesias se incrementa en 4,4h⁹¹.

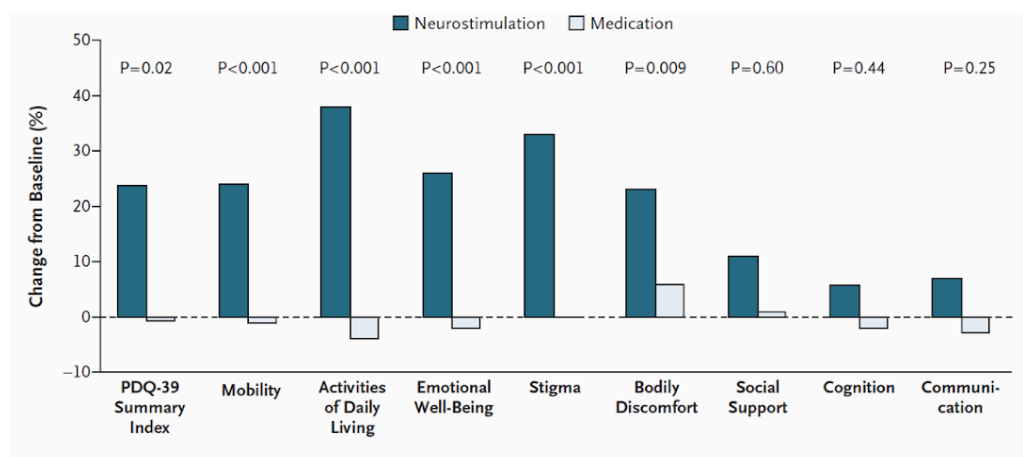


Figura 10: Representación gráfica de los cambios en los valores PDQ-39 de pacientes con enfermedad de Parkinson desde la línea base a seis meses posterior al tratamiento con estimulación cerebral profunda en comparación con el tratamiento farmacológico. Se valora dominios de la calidad de vida obteniendo cambios significativos solo en el grupo de la neuroestimulación⁹¹.

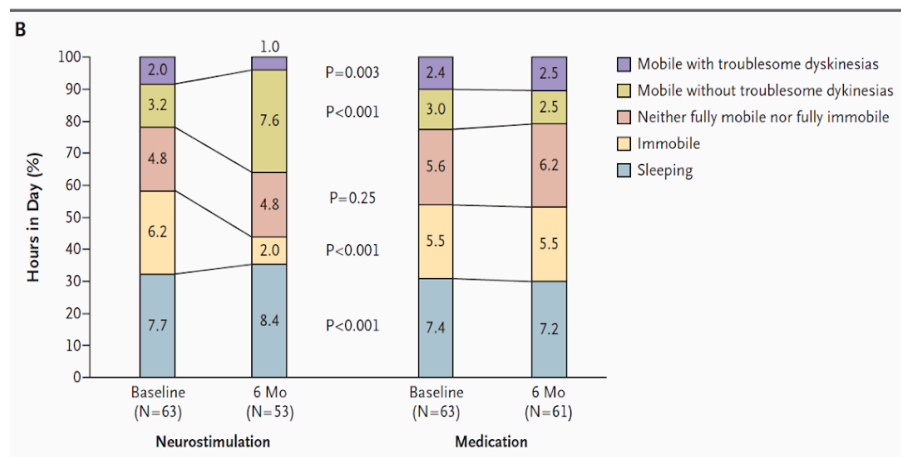


Figura 11: Representación gráfico del porcentaje diario en los distintos estados en enfermos de Parkinson con tratamiento con neuroestimulación en comparación con aquellos con un tratamiento farmacológico⁹¹.

De este modo, los pacientes portadores de neuroestimulador muestran una marcada mejoría de las discinesias y de los síntomas motores cardinales de la EP (temblor, bradicinesia y rigidez)⁹². Un metaanálisis de 38 estudios recoge una mejora media del temblor del 81%, de la rigidez del 63% y de la bradicinesia del 52%⁹³. Pero los efectos sobre la inestabilidad postural y la marcha son mucho más variables. Un metanálisis mostró una mejora de los síntomas tras el primer año de la cirugía, igualando a los efectos preoperatorios del tratamiento médico, sin embargo, otros estudios respaldan que muestra una pobre mejoría o no muestra tras la ECP del NST, incluso a corto plazo⁹⁴. En un seguimiento a largo plazo, tanto la inestabilidad postural como la marcha sufren una mejoría respecto a una situación OFF basal, pero empeoran significativamente respecto a la situación ON con medicación. Se puede interpretar como una manifestación de la progresión de la enfermedad que da lugar a la aparición de síntomas que no responden adecuadamente a la levodopa⁹⁴.

Los beneficios sobre los síntomas no motores no son tan consistentes. Algunas series prospectivas no demuestran diferencias significativas entre la situación basal y la postoperatoria en lo que se refiere a síntomas psiquiátricos⁷⁵. Sin embargo, se ha reportado un 25% de casos de apatía tras la terapia de estimulación cerebral profunda, consecuencia de un posible déficit de dopamina que produce una desactivación de las vías mesocorticales y mesolímbicas⁹⁵. Por otro lado, la mayoría de trastorno de control de impulsos mejoran con esta terapia que podría deberse a la disminución de la dosis de levodopa que disminuiría la estimulación de los circuitos dopaminérgicos mesolímbicos⁷⁵. Por último, respecto a la sintomatología cognitiva la mayoría de los estudios concluyen que la STN-DBS puede alterar procesos de la fluencia verbal semántica y fonológica y funciones ejecutivas, sin alterar funciones cognitivas superiores de manera global⁹⁶.

Seguridad

En el caso de terapias intervencionistas como la estimulación cerebral profunda los acontecimientos adversos más graves aparecen con más frecuencia en relación con

la neuroestimulación que con la medicación. Así en estos pacientes debemos tener en cuenta las complicaciones derivadas de la cirugía: hemorragia intracerebral, hematoma subdural crónico o infecciones intracerebrales así como aquellos procesos postoperatorios: trombosis venosa, embolismo pulmonar. Pero también puede presentar complicaciones derivadas del tratamiento como: apraxia de apertura del párpado, distonía intratable, disartria y síntomas neuropsiquiátricos⁹⁷.

7.4.2. HIFU (High Intensity Focused Ultrasound)

La estimulación cerebral profunda es una terapia eficaz pero no exenta de riesgos debido a su carácter invasivo. Por ello, desde hace poco se ha comenzado a utilizar una terapia denominada HIFU, consiste en aplicar ultrasonidos focalizados a un punto a alta intensidad con el fin de crear una lesión terapéutica. Se comenzó utilizando como terapia eficaz para el temblor esencial y posteriormente en enfermedad de Parkinson. Uno de ellos, acaba de publicar un ensayo clínico sobre el uso de HIFU en pacientes con Parkinson marcadamente asimétrico, que tenían signos motores que no controlaban con la medicación y que no eran elegibles para ECP⁹⁸.

En el ensayo clínico se realiza una aleatorización, en el que cada 3 pacientes, 2 recibían terapia con HIFU y 1 un procedimiento simulado (placebo). La variable que se media era la escala de trastorno de movimiento (MDS-UPDRS), indicando una puntuación más alto a mayor afectación por el parkinsonismo. La puntuación para el lado más afectado disminuyó en el grupo del tratamiento activo de 19,9 al inicio del estudio a 9,9 a los meses, sin embargo, en el grupo control la disminución fue de 18,7 a 17,1. Siendo así el grado de mejoría con el HIFU relevante. En cuanto a los efectos adversos incluyeron alteraciones del habla y de la marcha, debilidad en el lado tratado y discinesias⁹⁸. Una de las incógnitas al tratarse de una terapia novedosa es la evolución a largo plazo que pueda tener, además de la posibilidad de que en un futuro el proceso se pueda bilateralizar para que los pacientes seleccionados no deban tener un predominio de los síntomas motores en un lado del cuerpo⁹⁹.

8. Nuevos desafíos en investigación de la Enfermedad de Parkinson

Entre los números procesos de investigación que se están llevando hoy en día a cabo voy a llamar la atención sobre alguno de ellos que ha tenido resultados prometedores en este último año.

La activación de los receptores cannabinoides podría ayudar a tratar las discinesias según resultados en un modelo animal.

Una de las complicaciones en los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzado son las discinesias, a día de hoy no hay muchos tratamientos que las puedan mejorar, reducir la dosis de levodopa o amantadina. Sin embargo, se publica un artículo en *Neurobiology of Disease* acerca de un estudio realizado en ratones tratados con HU-308, un agonista que se une a un receptor de cannabinoides en el cerebro, ejerciendo efectos sobre la glía, se cree que puede suprimir la neuroinflamación y tener efector neuroprotectores¹⁰⁰.

Así el estudio realizado sobre ratones con parkinsonismo inducido y discinesias inducidas por levodopa, observaron una reducción de las discinesias con HU-308 similar a la amantadina. Además, el tratamiento en combinación de ambos tuvo mayor efecto antidiscinético que el máximo alcanzado con HU-308 solo, lo que podría sugerir un efecto sinérgico. Estos regímenes de tratamiento disminuyeron la expresión de mediadores neuroinflamatorios en el cuerpo estriado de ratones¹⁰¹. Estos hallazgos proporcionan la primera evidencia de actuar sobre los receptores CB2 puede ser una estrategia farmacológica prometedora para aliviar las LIDs, una importante necesidad clínica insatisfecha de los pacientes con EP¹⁰⁰.

Vacuna contra el Parkinson de Affiris: PD01A.

Una de las opciones propuestas para frenar la progresión del Parkinson es la inmunoterapia. La diana es la α -sinucleína, de tal manera que el objetivo es evitar la propagación de esta que se pliega de forma anómala formando los cuerpos de Lewy, desde la neurona enferma a la sana. Se publican en 2020 los resultados de un ensayo en fase 1 de la vacuna PD01A en 27 pacientes con enfermedad de Parkinson en estadio inicial. Los pacientes reciben 4 dosis iniciales y 2 de recuerdo y son seguidos durante más de 3 años. La vacuna demuestra ser segura, sin efectos adversos más allá de una reacción local en el lugar de administración. La vacuna generó respuesta inmune con títulos de anticuerpos que alcanzaron títulos máximos a los 3 meses de la administración, si bien es cierto, que a los dos años cayeron, pero se reactivaron con la dosis de recuerdo. Esta respuesta inmune se tradujo en una reducción de los agregados de α -sinucleína en el LCR (líquido cefalorraquídeo) del 50%¹⁰². En base a los resultados, está previsto poner en marcha un ensayo en fase II.

IRL752: Un fármaco en investigación para la demencia en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Una de las complicaciones de la enfermedad de Parkinson a medida que avanza la enfermedad es el desarrollo de deterioro cognitivo que progresa a demencia. A día de hoy existen pocas opciones de tratamiento más allá del uso de Rivastigmina. IRL752 mejora de forma selectiva la neurotransmisión de norepinefrina, dopamina y acetilcolina en la corteza cerebral. Se publican los resultados de un ensayo con este fármaco en fase 2a en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia¹⁰³.

A pesar de que el objetivo del ensayo es valorar la seguridad y tolerabilidad del fármaco, se pudo observar un beneficio en algunos síntomas como la estabilidad postural, apatía y cognición, sobre todo en funciones ejecutivas¹⁰³. Sin embargo, es necesario realizar un ensayo en fase 3 para valorar la eficacia y seguridad de este fármaco.

Trasplante de células madre de médula ósea por vía intravenosa en pacientes con enfermedad de Parkinson

La neuroinflamación parece tener un papel clave en la patogénesis de la enfermedad del Parkinson. Las células madre mesenquimales alogénicas derivadas de la médula ósea pueden ser usadas como terapia inmunomoduladora. Se publica un estudio realizado por investigadores americanos que pretenden estudiar la seguridad y

tolerabilidad de esta terapia con un grupo de 20 pacientes, sin grupo control. Se administran en una sola dosis con seguimiento de un año. En general el tratamiento es seguro y bien tolerado, aunque hubo un efecto adverso grave relacionado (leucemia linfocítica crónica asintomática en un paciente con linfocitosis previa). A los 6 meses hubo incremento de la perfusión cerebral en los ganglios basales, sobre todo en el núcleo subtalámico. A ello se añadió una reducción significativa en la puntuación en la UPDRS de al menos 20 puntos¹⁰⁴.

Trasplante celular en cara y cavidad nasal con grandes resultados en dos pacientes con enfermedad de Parkinson.

Una de las posibilidades terapéuticas en estudio es la terapia celular. Se publica recientemente en la revista Journal of Clinical Neuroscience los datos de dos pacientes con Parkinson tratados con preparación de células autólogas de fracción vascular estromal derivada del tejido adiposo implantadas en cara y cavidad nasal. La hipótesis es que estas células llegaran al tejido cerebral y se diferenciaron produciendo beneficios en la progresión de la enfermedad¹⁰⁵. Ambos pacientes demostraron una mejoría desde el punto de vista motor. El paciente 1 comenzó puntuando 30 puntos en la escala UPDRS-III y sólo 4 puntos 6 años más tarde. En el caso del paciente 2 paso de 18 puntos a 3 puntos en tan solo un año. Con respecto a la calidad de vida también hubo mejoría en ambos casos¹⁰⁵.

Terapia génica con VY-AADC

En la enfermedad de Parkinson existe un déficit de dopamina, lo ideal sería suplir ese déficit administrándolo desde fuera como fármaco. Sin embargo, debido a la existencia de la barrera hematoencefálica, el proceso es mucho más complejo provocando que solo el 1% de la cantidad de levodopa que administramos llega realmente al cerebro. Además, la levodopa tendrá que transformarse en dopamina por la enzima DOPA descarboxilasa (DDC). Uno de los problemas de la EP es que, con la progresión de la enfermedad, la cantidad de DDC cada vez es menor¹⁰⁶.

Se está desarrollando una terapia génica con VY-AADC, formado por un vector viral (virus modificado usado como vehículo para introducir el material genético exógeno en el núcleo de la célula al que se le han eliminado todos los genes que tienen capacidad infecciosa y patógena) y un trasgen (segmento de ADN que contiene una secuencia del gen de la enzima DDC, también denominada AADC en inglés). El objetivo de esta terapia es aumentar la actividad de DDC, ya que esta enzima se encuentra en las neuronas del putamen y convierte la levodopa en dopamina. Se inyectaría este vector directamente en el cuerpo estriado durante un procedimiento neuroquirúrgico con imágenes en tiempo real. Se realizó la terapia un grupo de pacientes, observando una reducción del tiempo OFF en todos los casos, traduciéndose en un incremento del tiempo ON sin discinesias incapacitantes¹⁰⁶.

Terapia génica con nanoanticuerpos (VH14 y NbSyn87)

Los nanoanticuerpos son fragmentos de anticuerpos con la misma capacidad de unirse que un anticuerpo. Los nanoanticuerpos que están probándose en la EP son: VH14 y NbSyn87, dirigidos contra las diferentes formas de presentación de la α -

sinucleína. En un ensayo realizado sobre ratas se les inyectó AAV5- α -sinucleína (α -sinucleína con un adenovirus asociado) en la substantia nigra y tres semanas después se les trató con genes que expresaban VH14 o con NbSyn87, o bien suero salino. Diez semanas más tarde las ratas fueron sacrificadas con el objetivo de detectar la cantidad de α sinucleína agregada en el cerebro mediante serina-129 fosforilada. Se obtuvo una reducción de la α -sinucleína con ambos anticuerpos en comparación con los animales tratados con suero salino. Además de una mejora en la función dopaminérgica en los tratados con VH14 en comparación con NbSyn87 y suero salino¹⁰⁷ Actualmente se quiere comenzar la investigación en seres humanos debido a los resultados prometedores obtenidos en ratas.

DISCUSIÓN

El conocimiento creciente de la enfermedad de Parkinson tanto de sus síntomas motores y no motores como de la fisiopatología que subyace a éstos permitiendo el desarrollo de terapias farmacológicas que han supuesto una mejora en la calidad de vida de los pacientes, debido al control de su sintomatología. A pesar de que la levodopa fue la primera terapia propuesta en estos pacientes, hoy día, 40 años después, sigue siendo el tratamiento más eficaz. Se han desarrollado numerosos fármacos que son utilizados en combinación con la levodopa para un mejor control de la sintomatología como son: IMAOs, iCOMTs o agonistas dopaminérgicos.

Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad el paciente desarrolla complicaciones motoras (discinesias, periodos OFF, bloqueos de la marcha...) cuyo tratamiento es complejo, para el que existen diversas terapias en desarrollo como son los agonistas serotoninérgicos 5HT_{1A} y 5HT_{1B}, los antagonistas de glutamato o antagonistas del receptor D₃. Siendo la amantadina uno de los fármacos más utilizados para el tratamiento de estas complejas discinesias

Debido al carácter neurodegenerativo de la enfermedad, la mayoría de los pacientes entran en una fase avanzada de la enfermedad en el que presentan determinados síntomas y complicaciones que repercuten de forma importante y responden de forma insuficiente al tratamiento convencional. En este sentido, se han desarrollado terapias de fase avanzada, con muy buenos resultados como son: la bomba de apomorfina, la infusión intestinal de levodopa, la estimulación cerebral profunda o la HIFU.

Además, actualmente se están llevando a cabo numerosos estudios que pretende no solo un control de la sintomatología sino también prevenir la neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas que provocan el avance incesante de la enfermedad. Entre ellos encontramos la terapia con células madre, terapia con nanoanticuerpos o el desarrollo de una vacuna contra el Parkinson. Sin embargo, requieren más estudios que verifiquen su utilidad clínica.

CONCLUSIONES

Tras la descripción realizada de las terapias disponibles actuales para el tratamiento de la enfermedad del Parkinson, se tratará de exponer un algoritmo para englobar el modo de introducción secuencial de fármacos a medida que avanza la enfermedad, a pesar de que el tratamiento trata de hacerse personalizado a los síntomas predominantes del paciente en cada momento de la enfermedad. En primer lugar, debemos de educar al paciente en cuanto al tratamiento no farmacológico que se modificará a medida que el paciente presente mayor grado de incapacidad, como terapias no farmacológicas se encuentran: ejercicio físico y fisioterapia, terapia cognitiva, terapia ocupacional, logopedia

Por otro lado, debemos valorar individualmente a nuestro paciente en función de la edad, estilo de vida, comorbilidades, síntoma predominante y repercusión funcional estableceremos el tratamiento. Si la repercusión funcional de nuestro paciente es leve podemos establecer un tratamiento neuroprotector con un IMAO-B. En cambio, si estamos ante un paciente con gran repercusión de los síntomas motores sobre su funcionalidad diaria, en función de la edad estableceremos una terapia inicialmente u otra. Si se trata de un paciente joven (menor de 65 años), sin antecedentes de trastorno de control de impulsos utilizaremos un agonista dopaminérgico como terapia inicial y a medida que avance la enfermedad se introducirá la terapia con levodopa. Por el contrario, si hablamos de un paciente mayor de 65 años introduciremos como terapia inicial levodopa a la menor dosis tolerada e iremos escalando de dosis a medida que el paciente lo requiera, pudiendo introducir un agonista dopaminérgico para el control de los síntomas a medida que la enfermedad avanza.

Como se ha descrito con anterioridad el paciente entra en una fase de la enfermedad que denominamos parkinsonismo avanzado, en la que el paciente comienza a desarrollar complicaciones motoras que no son controlables farmacológicamente. En pacientes menores de 70 años sin deterioro cognitivo puede emplearse cualquiera de las terapias avanzadas: bomba de infusión de apomorfina subcutánea, levodopa en infusión enteral continua o estimulación cerebral profunda en los casos de discinesias como problema predominante. Sin embargo, cuando se trata de paciente con deterioro cognitivo leve o moderado únicamente podrán sernos de utilidad: la bomba de infusión subcutánea o la infusión enteral continua.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Fernández. R, Gasca-Salas C. C, Sánchez-Ferro Á, Ángel Obeso J. ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. Rev médica Clín Las Condes. 2016;27(3):363–79.
2. Imirizaldu JJZ. Neurologia + Studentconsult En Espanol. Elsevier Health Sciences. 2013.
3. Lees AJ, Selikhova M, Andrade LA, Duyckaerts C. The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff: Black Stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. Mov Disord. 2008;23(6):777–83.
4. Cotzias GC. L-dopa for parkinsonism. N Engl J Med. 1968;278(11):630.
5. Saavedra Moreno JS, Millán PA, Buriticá Henao OF. Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. Acta neurol colomb. 2019;35(3 supl. 1):2–10.
6. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. 2019
7. Rodríguez-Violante M, Velázquez-Osuna S, Cervantes-Arriaga A, Corona-Vázquez T, de la Fuente-Sandoval C. Prevalence, associated factors and phenomenology of psychosis in patients with Parkinson's disease. Gac Med Mex. 2015;151(2):169–75.
8. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, signaling, and association with neurological diseases. Cell Mol Neurobiol. 2019;39(1):31–59
9. Floresco SB, West AR, Ash B, Moore H, Grace AA. Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. Nat Neurosci. 2003;6(9):968–73.
10. Miller GW, Gainetdinov RR, Levey AI, Caron MG. Dopamine transporters and neuronal injury. Trends Pharmacol Sci. 1999;20(10):424–9.
11. Beaulieu J-M, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. Pharmacol Rev. 2011;63(1):182–217.
12. Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. J Chem Neuroanat. 2003;26(4):317–30.
13. Demarest KT, Riegle GD, Moore KE. Prolactin-induced activation of tuberoinfundibular dopaminergic neurons: Evidence for both a rapid 'tonic' and a delayed 'induction' component. Neuroendocrinology. 1984;38(6):467–75
14. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. Lancet Neurol. 2009;8(12):1150–7.

15. Wichmann T. Changing views of the pathophysiology of Parkinsonism: Pathophysiology of Parkinsonism. *Mov Disord*. 2019;34(8):1130–43.
16. McGregor MM, Nelson AB. Circuit mechanisms of Parkinson's disease. *Neuron*. 2019;101(6):1042–56.
17. Schmidt R, Leventhal DK, Mallet N, Chen F, Berke JD. Canceling actions involves a race between basal ganglia pathways. *Nat Neurosci*. 2013;16(8):1118–24
18. Cui G, Jun SB, Jin X, Pham MD, Vogel SS, Lovinger DM, et al. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature*. 2013;494(7436):238–42.
19. Sarkar S, Raymick J, Imam S. Neuroprotective and therapeutic strategies against Parkinson's disease: Recent perspectives. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):904.
20. Iacono D, Geraci-Erck M, Rabin ML, Adler CH, Serrano G, Beach TG, et al. Parkinson disease and incidental Lewy body disease: Just a question of time? *Neurology*. 2015;85(19):1670–9.
21. Xilouri M, Brekk OR, Stefanis L. α -Synuclein and protein degradation systems: a reciprocal relationship. *Mol Neurobiol*. 2013;47(2):537–51.
22. Brundin P, Li J-Y, Holton JL, Lindvall O, Revesz T. Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(10):741–5.
23. Liu X, Wang Y, Yu X, Li D, Li G. Mitochondria-mediated damage to dopaminergic neurons in Parkinson's disease (Review). *Int J Mol Med [Internet]*. 2017.
24. Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Donnio Y, Leboucher J, Rousselet M, Thiabaud E, et al. Dopamine agonists and impulse control disorders: A complex association. *Drug Saf*. 2018;41(1):19–75
25. Hubble JP. Long-term studies of dopamine agonists. *Neurology*. 2002;58:S42–50.
26. Chwieduk CM, Curran MP. Pramipexole extended release: in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2010;24:327–36.
27. Alonso Cánovas A, Luquin Piudo R, García Ruiz-Espiga P, Burguera JA, Campos Arillo V, Castro A, et al. Agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson. *Neurologia*. 2014;29(4):230–41.
28. Shill HA, Stacy M. Update on ropinirole in the treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:33–6.
29. Chen JJ, Swope DM, Dashtipour K, Lyons KE. Transdermal rotigotine: a clinically innovative dopamine-receptor agonist for the management of Parkinson's disease. *Pharmacotherapy*. 2009;29:1452–67.

30. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. Parkinson Study Group. JAMA. 2000;284:1931—8.
31. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa, 056 Study Group. N Engl J Med. 2000;342:1484—91.
32. Pham DQ, Nogid A. Rotigotine transdermal system for the treatment of Parkinson's disease. Clin Ther. 2008;30:813—24.
33. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;66:436—41.
34. Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Neurology. 1997;49:162—8.
35. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersch BP, et al., EASE-PD Adjunct Study Investigators. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. Neurology. 2007;68:1108—15.
36. Stocchi F, Hunter B, Giorgi L. Adjunctive ropinirole 24-hour prolonged release compared with ropinirole immediate release in patients with advanced Parkinson's disease (PD): the PREPARED study. Eur J Neurol. 2008;15 Suppl 3:131.
37. Watts RL, Lyons KE, Pahwa R, Sethi K, Stern M, Hauser RA, et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. Mov Disord. 2010;25:858—66.
38. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R, SP 650 Study Group. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. Neurology. 2007;68:1262—7.
39. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2007;6:513—20.
40. Schapira AH. Neuroprotection and dopamine agonists. Neurology. 2002;58 Suppl 1:S9—18.
41. Miyasaki JM. Evidence-based initiation of dopaminergic therapy in Parkinson's disease. J Neurol. 2010;257 Suppl 2:S309—13.

42. Reichmann H. Transdermal delivery of dopamine receptor agonists. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15 Suppl 4:S93–96.
43. Weintraub D, Potenza MN. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2006;6(4):302–6.
44. Fernandez HH, Chen JJ. Monamine oxidase inhibitors: current and emerging agents for Parkinson disease: Current and emerging agents for Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2007;30(3):150–68.
45. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1268–78.
46. Blair HA, Dhillon S. Safinamide: A review in Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2017;31(2):169–76
47. Schnitker J, Müller T, Institut für angewandte Statistik GmbH, Bielefeld, Germany, Department of Neurology, St Joseph Hospital Berlin-Weißensee, Berlin, Germany. Meta-analysis of placebo-controlled clinical trials of safinamide and entacapone as add-on therapy to levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Eur Neurol Rev.* 2015;10(01):15.
48. Baas H, Beiske AG, Ghika J, Jackson M, Oertel WH, Poewe W, et al. Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the “wearing off” phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63(4):421–8.
49. Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. Parkinson Study Group. *Ann Neurol.* 1997;42(5):747–55.
50. Hornykiewicz O. Dopamine miracle: from brain homogenate to dopamine replacement. *Mov Disord* 2002;17:501–508.
51. Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23 Suppl 3(S3):S497-508.
52. Anden NE, Carlsson A, Dahlstrom A, Fuxe K, Hillarp NA, Larsson K. Demostración y mapeo de neuronas de dopamina nigro-neoestriatales. *Life Sci.* 1964; 3: 523-530.
53. Olanow CW, Stocchi F. levodopa: A new look at an old friend: A New Look at levodopa. *Mov Disord.* 2018;33(6):859–66.
54. Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disor-ders.* 2015;30:80-9.

55. Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001;16:448-58.
56. Picconi B, Hernández LF, Obeso JA, Calabresi P. Motor complications in Parkinson's disease: Striatal molecular and electrophysiological mechanisms of dyskinesias. *Mov Disord.* 2018;33(6):867–76.
57. Espay AJ, Morgante F, Merola A, Fasano A, Marsili L, Fox SH, et al. levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts: Dyskinesia in PD. *Ann Neurol.* 2018;84(6):797–811
58. Fiorentini C, Busi C, Gorruso E, et al. Reciprocal regulation of dopamine D1 and D3 receptor function and trafficking by heterodimerization. *Mol Pharmacol* 2008;74:59–69.
59. Iderberg H, McCreary AC, Varney MA, et al. NLX-112, a novel 5-HT1A receptor agonist for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia: behavioral and neurochemical profile in rat. *Exp Neurol.* 2015;271:335–350.
60. Smith Y, Wichmann T, Factor SA, DeLong MR. Parkinson's disease therapeutics: new developments and challenges since the introduction of levodopa. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(1):213–46.
61. Paik J, Keam SJ. Amantadine extended-release (GOCOVITM): A review in levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2018;32(8):797–806.
62. Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(10):1357–63.
63. Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, et al. Amantadine extended release for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASED Study). *Mov Disord.* 2015;30(6):788–95.
64. Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, et al. ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease (EASE LID study): a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(8):941–9.
65. Politis M, Wu K, Loane C, et al. Serotonergic mechanisms responsible for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease patients. *J Clin Invest.* 2014;124:1340–1349
66. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(suppl 3):S2–S41.
67. Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, et al. ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease (EASE LID study): a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2017;74:941–949

68. Svenningsson P, Johansson A, Nyholm D, Tsitsi P, Hansson F, Sonesson C, et al. Safety and tolerability of IRL790 in Parkinson's disease with levodopa-induced dyskinesia-a phase 1b trial. *NPJ Parkinsons Dis.* 2018;4(1):35.
69. Tamtaji OR, Reiter RJ, Alipoor R, Dadgostar E, Kouchaki E, Asemi Z. Melatonin and Parkinson disease: Current status and future perspectives for molecular mechanisms. *Cell Mol Neurobiol.* 2020;40(1):15–23.
70. Patki G, Lau Y-S. Melatonin protects against neurobehavioral and mitochondrial deficits in a chronic mouse model of Parkinson's disease. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;99(4):704–11
71. Naskar A, Manivasagam T, Chakraborty J, Singh R, Thomas B, Dhanasekaran M, et al. Melatonin synergizes with low doses of L-DOPA to improve dendritic spine density in the mouse striatum in experimental Parkinsonism. *J Pineal Res.* 2013;55(3):304–12
72. Titova N, Martinez-Martin P, Katunina E, Chaudhuri KR. Advanced Parkinson's or "complex phase" Parkinson's disease? Re-evaluation is needed. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124(12):1529–37.
73. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17(5):427-42.
74. Antonini A, Moro E, Godeiro C, Reichmann H. Medical and surgical management of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33(6):900–8.
75. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A, et al. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento. Parte II. *Neurologia.* 2013;28(9):558–83.
76. Carbone F, Djamshidian A, Seppi K, Poewe W. Apomorphine for Parkinson's disease: Efficacy and safety of current and new formulations. *CNS Drugs.* 2019;33(9):905–18.
77. Jenner P, Katzenschlager R. Apomorphine - pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;33:S13–21.
78. Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord.* 2002;17(6):1235–41.
79. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):749–59

80. García Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro García A, Alonso Frech F, Alvarez López M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord.* 2008;23(8):1130–6.
81. Amjad F, Bhatti D, Davis TL, Oguh O, Pahwa R, Kukreja P, et al. Current practices for outpatient initiation of levodopa-carbidopa intestinal gel for management of advanced Parkinson's disease in the United States. *Adv Ther.* 2019;36(9):2233–46.
82. Kurth MC, Tetrud JW, Tanner CM, Irwin I, Stebbins GT, Goetz CG, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with "on-off" fluctuations. *Neurology.* 1993;43(9):1698–703.
83. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernäs H, Nyström C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol.* 2003;26(3):156–63.
84. Nyholm D, Nilsson Remahl AIM, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2005;64(2):216–23.
85. Olanow CWAA, Kieburtz K, Fernandez HH, Espay AJ, Standaert DG, Vanagunas AD, et al. Randomized, double-blind, double-dummy study of continuous infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: Efficacy and safety. En: 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 2012.
86. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord.* 2009;24:1468–74.
87. Hilker R, Benecke R, Deuschl G, Fogel W, Kupsch A, Schrader C, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. Consensus recommendations of the German Deep Brain Stimulation Association: Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. *Nervenarzt.* 2009;80(6):646–55.
88. Mohammed A, Bayford R, Demosthenous A. Toward adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease: a review. *Neurodegener Dis Manag.* 2018;8(2):115–36.
89. Sgambato-Faure V, Cenci MA. Glutamatergic mechanisms in the dyskinesias induced by pharmacological dopamine replacement and deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2012;96(1):69–86.
90. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord.* 2006;21 Suppl 14(S14):S290–304.

91. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006;355(9):896–908.
92. Tandon N. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: A randomized, controlled trial. *Year b neurol neurosurg*. 2008;2008:250–2.
93. Hamani C, Richter E, Schwalb JM, Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery*. 2008;62 Suppl 2(suppl_2):863–74.
94. Bakker M, Esselink RA, Munneke M, Limousin-Dowsey P, Speelman HD, Bloem BR. Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease. *MovDisord*. 2004;19:1092–9.
95. Thobois S, Ardouin C, Lhomme E, Klinger H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain*. 2010;133:1111–27.
96. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol*. 2012;11(5):429–42.
97. Umemura A, Oka Y, Yamamoto K, Okita K, Matsukawa N, Yamada K. Complications of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2011;51:749–55.
98. Martínez-Fernández R, Máñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Shah BB, Hernández-Fernández F, et al. Randomized trial of focused ultrasound subthalamotomy for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2501–13.
99. El HIFU es una terapia con ultrasonidos eficaz para tratar la enfermedad de Parkinson [Internet]. *Curemoselparkinson.org*. 2021
100. Rentsch P, Stayte S, Egan T, Clark I, Vissel B. Targeting the cannabinoid receptor CB2 in a mouse model of l-dopa induced dyskinesia. *Neurobiol Dis*. 2020;134(104646):104646.
101. Winkler C, Kirik D, Björklund A, Cenci MA. L-DOPA-induced dyskinesia in the intra striatal 6-hydroxydopamine model of parkinson's disease: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiol Dis*. 2002;10(2):165–86.
102. Resultados del ensayo fase I de la vacuna contra el Parkinson de Affiris: PD01A [Internet]. *Curemoselparkinson.org*. 2021.
103. Svenningsson P, Odin P, Dizdar N, Johansson A, Grigoriou S, Tsitsi P, et al. A phase 2a trial investigating the safety and tolerability of the novel cortical enhancer IRL752 in Parkinson's disease dementia: Irl752 in Parkinson dementia. *Mov Disord*. 2020;35(6):1046–54.

104. Schiess M, Suescun J, Doursout M-F, Adams C, Green C, Saltarrelli JG, et al. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cell I in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2021.
105. Carstens M, Haq I, Martinez-Cerrato J, Dos-Anjos S, Bertram K, Correa D. Sustained clinical improvement of Parkinson's disease in two patients with facially-transplanted adipose-derived stromal vascular fraction cells. *J Clin Neurosci*. 2020;81:47–51.
106. P. Larson, K. Bankiewicz, A. Van Laar, R. Richardson, B. Ravina, A. Kells, B. Boot, A. Martin, M. Thompson, C. Christine. VY-AADC01 gene therapy in Parkinson's disease: Interim results of the on-going Phase 1b PD-1101 trial [abstract]. *Mov Disord*. 2018; 33.
107. Chatterjee, D., Bhatt, M., Butler, D. et al. Proteasome-targeted nanobodies alleviate pathology and functional decline in an α -synuclein-based Parkinson's disease model.(2018). <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0062-4>

AGRADECIMIENTOS:

Es justo dejar una nota de agradecimiento a mi tutor D. Emilio Garro Martínez por su ayuda en la planificación, información y organización en este Trabajo Fin de Grado. Y a D. Álvaro Marcelino Díaz Martínez por su colaboración.

En segundo lugar, a Dr. Javier Riancho quien me ha inculcado mi pasión y conocimiento sobre la Neurología. Gracias por guiarme cuando mas lo necesitaba.

A mi madre y hermana, gracias a quienes soy quien soy y hacia quienes solo puedo expresar mi mas sincero agradecimiento por apoyarme durante toda esta etapa.

A Jorge, por confiar en mí y brindar su apoyo diario.

A mis compañeras, Julia y Andrea por permanecer en los momentos mas duros de estos seis años.

En último lugar, a la que ha sido la razón de la elección de este trabajo, mi abuela.